



EP0566226

Biblio

Desc

Claims

Page 1



## Quinazoline derivatives.

Patent Number: ☐ EP0566226, B1

Publication date: 1993-10-20

Inventor(s): BARKER ANDREW JOHN (GB)

Applicant(s): ZENECA LTD (GB)

Requested Patent: ☐ RU2127263

Application Number: EP19930300270 19930115

Priority Number (s): GB19920001095 19920120; GB19920013572 19920626; GB19920023735 19921112

IPC Classification: C07D239/94; C07D491/056; C07D403/12; A61K31/505

EC Classification: C07D239/94, C07D403/04, C07D491/04

Equivalents: AU3101093, AU661533, CA2086968, CZ9300043, DE69300754D, DE69300754T, ES2078798T, FI930208, HK36497, HU63153, HU9500185, IL104479, KR229294, NO301541B, NO930178, NZ245662, SK1693

Cited Documents: GB2160201; US3985749; GB2033894; WO9214716; EP0520722

### Abstract

The invention concerns quinazoline derivatives of the formula I wherein m is 1, 2 or 3 and each R<1> includes hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-4C)alkoxycarbonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl] carbamoyl, hydroxyamino, (1-4C)alkoxyamino, (2-4C)alkanoyloxyamino, trifluoromethoxy, (1-4C)alkyl, (1-4C) alkoxy and (1-3C)alkylenedioxy; n is 1 or 2 and each R<2> includes hydrogen, hydroxy, halogeno, trifluoromethyl, amino, nitro, cyano and (1-4C)alkyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; and the use of the receptor tyrosine kinase inhibitory properties of the compounds in the treatment of cancer.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

Applicants: Timothy Norris et al.  
Serial No.: 09/711,272  
Filed: November 9, 2000  
**Exhibit 14**



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 127 263** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 239/94, 403/12,**  
**491/056, A 61 K 31/505// (C 07 D**  
**491/056, 319:00, 239:00), (C 07 D**  
**491/056, 317:00, 239:00)**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 93004423/04, 19.01.1993

(30) Приоритет: 20.01.1992 GB 9201095.8  
26.06.1992 GB 9213572.2  
12.11.1992 GB 9223735.3

(46) Дата публикации: 10.03.1999

(56) Ссылки: SU, 1194257 A, 1985. GB, 2033894,  
1980. US, 3985749 A, 1976. EP, 0520722 A1,  
30.12.92. WO, 90/08130 A1, 1990. Машковский  
М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина,  
1988, ч.2, с.448.

(98) Адрес для переписки:  
103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2 Союзпатент

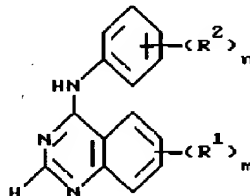
(71) Заявитель:  
Зенека Лимитед (GB)

(72) Изобретатель: Эндрю Джон Баркер (GB)

(73) Патентообладатель:  
Зенека Лимитед (GB)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ**

(57) Реферат:  
Производные хиназолина формулы I  
(значения радикалов указаны в п.1 формулы  
изобретения) обладают ингибированием  
рецепторов тирозинкиназы. 4 с. и 7 з.п.  
ф-лы, 1 ил., 1 табл.



RU 2 127 263 C1

RU 2 127 263 C1



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 127 263** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 239/94, 403/12,**  
**491/056, A 61 K 31/505/(C 07 D**  
**491/056, 319:00, 239:00), (C 07 D**  
**491/056, 317:00, 239:00)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93004423/04, 19.01.1993

(30) Priority: 20.01.1992 GB 9201095.8  
26.06.1992 GB 9213572.2  
12.11.1992 GB 9223735.3

(46) Date of publication: 10.03.1999

(98) Mail address:  
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2 Sojuzpatent

(71) Applicant:  
Zeneka Limited (GB)

(72) Inventor: Ehndrju Dzhon Barker (GB)

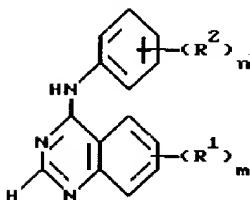
(73) Proprietor:  
Zeneka Limited (GB)

(54) DERIVATIVES OF QUINAZOLINE OR THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS, A METHOD OF THEIR SYNTHESIS AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON SAID

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry and technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to derivatives of quinazoline of the formula (I)

where radical values



are indicated in p. 1 of an invention. Synthesized compounds show capability to inhibit tyrosine kinase receptors. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of compounds synthesized. 11 cl, 1 dwg, 1 tbl, 81 ex

RU 2 127 263 C1

RU 2 127 263 C1

Предметом настоящего изобретения являются производные хиназолина или их фармацевтически приемлемые соли, которые обладают противораковым действием и являются полезными для лечения людей или животных. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных производных хиназолина, содержащим их фармацевтическим составам и к их использованию при изготовлении лекарственных препаратов, предназначенных для лечения раковых заболеваний у теплокровных животных, таких как человек.

Многие применяемые в настоящее время схемы лечения рака включают использование соединений, ингибирующих синтез ДНК. Такие соединения оказывают токсическое действие на все клетки, но при этом они весьма эффективно воздействуют на быстро делящиеся раковые клетки. Альтернативные подходы к созданию противораковых средств, действие которых не связано с ингибированием синтеза ДНК, основаны на достижении повышенной избирательности воздействия на раковые клетки.

В последние годы было установлено, что клетка становится раковой в результате превращения части ее ДНК в онкоген, то есть в ген, который под действием активирующих факторов ведет к образованию злокачественных клеток (Брэдшоу, *Mutagenesis*, 1986, 1, 91). Некоторые такие онкогены вызывают образование пептидов, являющихся рецепторами для факторов роста. Комплекс рецепторов для факторов роста затем ведет к увеличению пролиферации клеток. Например, известно, что некоторые онкогены кодируют различные типы тирозинкиназы и что определенные рецепторы для факторов роста также представляют различные типы тирозинкиназы (Ярден и др., *Ann. Rev. Biochem.*, 1988, 57, 443, Ларсен и др. *Ann. Reports in Med., Chem* 1989, глава 13).

Тирозинкиназы рецепторов играют важную роль при передаче биохимических сигналов, которые иницируют репликацию клеток. Эти ферменты крупного типа блокируют клеточную оболочку и захватывают внеклеточную область связывания для таких факторов роста, как фактор роста эпидермиса, и внутриклеточную часть, которая функционирует в качестве киназы, фосфорилируя тирозинаминокислоты в белках, а следовательно и влияя на пролиферацию клеток. Известно, что такие киназы часто присутствуют в раковых опухолях человека, таких как рак молочной железы (Сейнсбери и др., *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Гурин и др., *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21), рак желудочно-кишечного тракта, например, рак прямой кишки, рак толстой кишки или рак желудка (Болен и др., *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149), лейкоз (Конака и др., *Cell*, 1984, 37, 1035) и рак яичника, рак бронхов или рак поджелудочной железы (описание изобретения Европейского патента N 0400586). При исследовании раковых тканей человека в отношении активности тирозинкиназы рецепторов весьма вероятно, что будет установлено их широкое распространение в других раковых опухолях, таких как рак щитовидной железы и рак матки. Также известно, что тирозинкиназа редко проявляет активность в нормальных клетках,

при этом часто обнаруживается в раковых клетках (Хантер, *Cell*, 1987, 50, 823). Недавно было продемонстрировано (В.Дж. Галлик, *Brit. Med. Bull.*, 1991, 47, 87), что рецептор для фактора роста эпидермиса, в котором наблюдается активность тирозинкиназы, чрезмерно выражен во многих раковых опухолях человека, таких как рак мозга, рак клеток сквамозного эпителия легкого, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак пищевода, рак половых органов и рак щитовидной железы.

Таким образом было установлено, что ингибитор тирозинкиназы рецептора должен быть весьма эффективным избирательным ингибитором роста раковых клеток у млекопитающих (Ейш и др., *Science*, 1988, 242, 933). Эта точка зрения подтверждается тем, что эрбстатин, ингибитор тирозинкиназы рецептора, эффективно замедляет рост трансплантированной "голым" мышам раковой опухоли молочной железы человека, в которой присутствует тирозинкиназа рецептора для фактора роста эпидермиса (EGF), но не оказывает воздействия на рост другой раковой опухоли, в которой отсутствует тирозинкиназа рецептора для EGF (Тои и др., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1990, 26, 722). Также указывается, что различные производные стирола обладают ингибирующими свойствами в отношении тирозинкиназы (заявки на Европейский патент N 0211363, 0304493 и 0322738) и являются полезными противоопухолевыми средствами.

Ингибирующее действие двух таких производных стирола было продемонстрировано в живом организме в отношении роста раковой опухоли клеток сквамозного эпителия человека, привитой "голым" мышам (Йонедэ и др., *Cancer Research*, 1991, 51, 4430). Таким образом было установлено, что ингибиторы тирозинкиназы рецепторов должны быть полезными при лечении различных раковых опухолей человека. Различные известные ингибиторы тирозинкиназы рассматриваются в недавно опубликованном обзоре, составленном Т.Р.Берком, младшим (*Drugs of the Future*, 1992, 17, 119).

Было установлено, что определенные производные хиназолина обладают противораковыми свойствами, которые, как считает заявитель, непосредственно связаны с присущими им ингибирующими свойствами в отношении тирозинкиназы рецепторов.

В настоящее время известны многие производные хиназолина, но ни в одном литературном источнике не указывалось, что какие-либо производные хиназолина обладают противораковым действием благодаря наличию у них ингибирующих свойств в отношении тирозинкиназы рецепторов.

Из заявки на патент Великобритании N 2033894 известно, что определенные производные хиназолина обладают болеутоляющими и противовоспалительными свойствами. Соединения и содержащие их фармацевтические составы представлены общей формулой II (приведенной ниже), в которой R<sup>1</sup> означают водород, галоген, трифторметил или нитро;

R<sup>2</sup> представляет водород, галоген, алкил

или алкокси, и

R<sup>3</sup> представляет водород или алкил.

За единственным исключением все примеры соединений, приведенные в указанной заявке, требуют, чтобы R<sup>1</sup> представлял заместитель, не являющийся водородом. Исключением является соединение, определяемое как 4-/N-метиланилино/хиназолин, в котором оба заместителя R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют водород, а R<sup>3</sup> является метилом. Заявители полагают, что рассматриваемые ниже производные хиназолина не включают ни одного из соединений, описываемых в заявке на патент Великобритании N 2033894.

Другие известные производные хиназолина, указанные в заявке на патент Великобритании N 2033894, включают такие соединения, как 4-анилинохиназолин и 4-анилино-6-хлорхиназолин (J. org. Chem., 1976, 41, 2646 и патент США N 3985749), которые используются при лечении коцидиоза.

Из "Chemical Abstracts", том 107, реферат N 134278, известно, что определенные производные 4-/4'-гидроксианилино/хиназолина исследовались в отношении противояритмических свойств. Соединения, указанные в качестве промежуточных химических продуктов, включают 4-/4'-гидроксианилино/-6-метоксихиназолин и 4-/4'-гидроксианилино/-6,7-метилendioксихиназолин. Из "Chemical Abstracts", том 70, реферат N 68419, известно, что определенные производные 4-аминохиназолина обладают бронхолитическими и/или гипотензивными свойствами. Одним рассматриваемым соединением является 4-анилино-6,7-диметоксихиназолин. Из "Chemical Abstracts", том 92, реферат N 76445, также известно, что определенные производные 6,7,8-триметоксихиназолина обладают противомалярийными свойствами. Одно соединение, указанное в качестве промежуточного химического продукта, представляет 4-/4'-гидроксианилино/-6,7,8-триметоксихиназолин.

Из "Chemical Abstracts", том 58, реферат N 9258, также известно, что определенные производные 4-/4'-азоанилино/хиназолина являются красителями. Соединение, указанное в этом реферате в качестве промежуточного продукта, представляет 6-амино-4-/4'-аминоанилино/хиназолин. Из журнала J.Chem. Soc., 1962, 4679, также известно, что 4-хлор-6-метилхиназолин взаимодействует с анилином с образованием 4-анилино-6-метилхиназолина.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусматривается производное хиназолина формулы I (приводится ниже), в котором m равняется 1, 2 или 3 и R<sup>1</sup> независимо от других элементов представляет гидрокси, amino, карбокси, карбамоил, уреидо, /1-4C/-алкоксикарбонил, N-/1-4C/-алкилкарбамоил, N, N-ди-/1-4C/алкил] карбамоил, гидроксиамино, /2-4C/алкоксиамино, /2-4C/-алканойлоксиамино, трифтор-метокси, /1-4C/алкил, /1-4C/-алкокси, /1-3C/алкилендиокси, /1-4C/алкиламино, ди-/1-4C/алкил]амино, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил,

4-/1-4C/алкилпиперазин-1-ил, /1-4C/алкилтио, /1-4C/алкилсульфинил, /1-4C/алкилсульфонил, галоген-/1-4C/алкил (не являющийся трифторметилом), гидрокси-/1-4C/алкил, /2-4C/алканойлокси-/1-4C/алкил, /1-4C/-алкокси-/1-4C/алкил, карбокси-/1-4C/алкил, /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкил, карбамоил-/1-4C/алкил, N-/1-4C/-алкилкарбамоил-/1-4C/алкил, N,N-ди-/1-4C/алкил]карбамоил-/1-4C/-алкил, amino-/1-4C/алкил, /1-4C/алкиламино-/1-4C/алкил, ди-/1-4C/алкил]амино-/1-4C/алкил, пиперидино-/1-4C/алкил, морфолино-/1-4C/алкил, пиперазин-1-ил-/1-4C/алкил, 4-/1-4C/алкилпиперазин-1-ил-/2-4C/алкил, гидрокси-/2-4C/алкокси-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/2-4C/-алкокси-/1-4C/алкил, гидрокси-/2-4C/алкиламино-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино/1-4C/алкил, /1-4C/алкилтио-/1-4C/алкил, гидрокси-/2-4C/алкилтио-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкилтио-/1-4C/алкил, фенокси-/1-4C/алкил, анилино-/1-4C/алкил, фенилтио-/1-4C/алкил, циано-/1-4C/алкил, галоген-/2-4C/алкокси, гидрокси-/2-4C/алкокси, /2-4C/алканойлокси-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси, карбокси-/1-4C/алкокси, /1-4C/алкоксикарбонил/1-4C/алкокси, карбамоил-/1-4C/алкокси, N-/1-4C/алкилкарбамоил-/1-4C/алкокси, N,N-ди-/1-4C/алкил] карбамоил-/1-4C/алкокси, amino-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкиламино-/2-4C/алкокси, ди-/1-4C/алкил] amino-/2-4C/алкокси, /2-4C/алканойлокси, гидрокси-/2-4C/алканойлокси, /1-4C/алкокси-/2-4C/алканойлокси, фенил-/1-4C/алкокси, фенокси-/2-4C/алкокси, анилино-/2-4C/алкокси, фенилтио-/2-4C/алкокси, пиперидино-/2-4C/алкокси, морфолино-/2-4C/алкокси, пиперазин-1-ил-/2-4C/алкокси, 4-/1-4C/алкилпиперазин-1-ил-/2-4C/алкокси, галоген-/2-4C/алкиламино, гидрокси-/2-4C/алкиламино, /2-4C/алканойлокси-/2-4C/алкиламино, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино, карбокси-/1-4C/алкиламино, /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкиламино, карбамоил-/1-4C/алкиламино, N-/1-4C/алкилкарбамоил-/1-4C/алкиламино, N, N-ди-/1-4C/алкил] карбамоил-/1-4C/алкиламино, amino-/2-4C/алкиламино, /1-4C/алкиламино-/2-4C/алкиламино, ди-/1-4C/алкил] amino-/2-4C/алкиламино, фенил-/1-4C/алкиламино, фенокси-/2-4C/алкиламино, анилино-/2-4C/алкиламино, фенилтио-/2-4C/алкиламино, /2-4C/алканойламино, /1-4C/алкоксикарбониламино, /1-4C/алкилсульфониламино, бензамидо, бензолсульфонамидо, 3-фенилуреидо, 2-оксопирролидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, галоген-/2-4C/алканойламино, гидрокси-/2-4C/алканойламино,

/1-4C/алкокси-/2-4C/алканоиламино, карбокси-/2-4C/алканоиламино, /1-4C/алкоксикарбонил-/2-4C/алканоиламино, карбамоил-/2-4C/алканоиламино, N-/1-4C/алкилкарбамоил-/2-4C/алканоиламин о, N,N-ди-[1-4C/алкил] карбамоил-/2-4C/алканоиламино, amino-/2-4C/алканоиламино, /1-4C/алкиламино-/2-4C/алканоиламино или ди-[1-4C/алкил]амино-/2-4C/алканоиламино и в которой указанный заместитель, представляющий бензамидо или бензолсульфонамидо, либо любая анино, фенокси или фенильная группа в заместителе R<sup>1</sup> может вариантно включать один или два заместителя, представляющих галоген, /1-4C/алкил или /1-4C/алкокси;

n означает 1 или 2 и R<sup>2</sup> независимо от других элементов представляет водород, гидроксид, галоген, трифторметил, amino, нитро, циано, /1-4C/алкил, /1-4C/алкокси, /1-4C/алкиламино, ди-[1-4C/алкил] amino, /1-4C/алкилтио, /1-4C/алкилсульфинил или /1-4C/алкилсульфонил, или его фармацевтически приемлемая соль;

за исключением того, что в объем настоящего изобретения не входят 4-/4'-гидроксианилино-/6-метоксихиназолин, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7-метилendioксихин азолин, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7,8-триметоксихиназ олин, 6-амино-/4-/4'-аминоанилино/хиназолин, 4-анилино-6-метилхиназолин или его хлористо-водородная соль и 4-анилино-6,7-диметоксихиназолин или его хлористо-водородная соль.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусматривается производное хиназолина формулы I, приводимой ниже, в которой помимо вышеуказанных значений R<sup>2</sup> может представлять /2-4C/алканоиламино, бензамидо или /2-4C/алканоил и в которой указанная бензамидогруппа может вариантно включать один или два заместителя, представляющих галоген, /1-4C/алкил или /1-4C/алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусматривается производное хиназолина формулы I, в которой m означает 1, 2 или 3 и R<sup>1</sup> независимо от других элементов представляет гидроксид, amino, карбокси, карбамоил, уреидо, /1-4C/алкоксикарбонил, N-/1-4C/алкилкарбамоил, N,N-ди-[1-4C/алкил] карбамоил, /1-4C/алкил, /1-4C/алкокси, /1-3C/алкилендиокси, /1-4C/алкиламино, ди-[1-4C/алкил]амино, /1-4C/алкилтио, /1-4C/алкилсульфинил, /1-4C/алкилсульфонил, галоген-/1-4C/алкил (кроме трифторметила), гидроксид-/1-4C/алкил, /2-4C/алканоилокси-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/1-4C/алкил, карбокси-/1-4C/алкил, /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкил, карбамоил-/1-4C/алкил, N-/1-4C/алкилкарбамоил-/1-4C/алкил, N,N-ди-[1-4C/алкил]карбамоил-/1-4C/алкил, amino-/1-4C/алкил, /1-4C/алкиламино-/1-4C/алкил, ди-[1-4C/алкил]амино-/1-4C/алкил, пиперидино-/1-4C/алкил, морфолино-/1-4C/алкил,

пиперазин-1-ил-/1-4C/алкил, 4-/1-4C/алкилпиперазин-1-ил-/1-4C/алкил, гидроксид-/2-4C/алкокси-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси-/1-4C/алкил, гидроксид-/2-4C/алкиламино-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино-/1-4C/алкил, /1-4C/алкилтио-/1-4C/алкил, гидроксид-/2-4C/алкилтио-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкилтио-/1-4C/алкил, галоген-/2-4C/алкокси, гидроксид-/2-4C/алкокси, /2-4C/алканоилокси-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси, карбокси-/1-4C/алкокси, /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкокси, карбамоил-/1-4C/алкокси, N-/1-4C/алкилкарбамоил-/1-4C/алкокси, N, N-ди-[1-4C/алкил] карбамоил-/1-4C/алкокси, amino-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкиламино-/2-4C/алкокси, ди-[1-4C/алкил] amino-/2-4C/алкокси, галоген-/2-4C/алкиламино, гидроксид-/2-4C/алкиламино, /2-4C/алканоилокси-/2-4C/алкиламино, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино, карбокси-/1-4C/алкиламино, /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкиламино, карбамоил-/1-4C/алкиламино, N-/1-4C/алкилкарбамоил-/1-4C/алкиламино, N, N-ди-[1-4C/алкил]карбамоил-/1-4C/алкиламин о, amino-/2-4C/алкиламино, /1-4C/алкиламино-/2-4C/алкиламино, ди-[1-4C/алкил]амино-/2-4C/алкиламино, /2-4C/алканоиламино, /1-4C/алкоксикарбониламино, /1-4C/алкилсульфониламино, бензамидо, бензолсульфонамидо, галоген-/2-4C/алканоиламино, гидроксид-/2-4C/алканоиламино, /1-4C/алкокси-/2-4C/алканоиламино, карбокси-/2-4C/алканоиламино, /1-4C/алкоксикарбонил-/2-4C/алканоиламино, карбамоил-/2-4C/алканоиламино, N-/1-4C/алкилкарбамоил-/2-4C/алканоиламин о, N, N-ди-[1-4C/алкил] карбамоил-/2-4C/алканоиламино, /1-4C/алкиламино-/2-4C/алканоиламино или ди-[1-4C/алкил] amino-/2-4C/алканоиламино и в которой указанный заместитель, представляющий бензамидо или бензолсульфонамидо, может вариантно включать один или два заместителя, представляющих галоген, /1-4C/алкил или /1-4C/алкокси;

n означает 1 или 2 и R<sup>2</sup> независимо от других элементов представляет водород, гидроксид, галоген, трифторметил, amino, нитро, циано, /1-4C/алкил, /1-4C/алкокси, /1-4C/алкиламино, ди-[1-4C/алкил] amino, /1-4C/алкилтио, /1-4C/алкилсульфинил или /1-4C/алкилсульфонил, или его фармацевтически приемлемая соль; за исключением того, что в объем настоящего изобретения не входят 4-/4'-гидроксианилино-/6-метоксихиназолин, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7-метилendioксихин азолин, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7,8-триметоксихиназ олин, 6-амино-/4-/4'-аминоанилино/хиназолин, 4-анилино-6-метилхиназолин или его хлористо-водородная соль и 4-анилино-6,7-диметоксихиназолин или его хлористо-водородная соль.

В соответствии с еще одним аспектом

настоящего изобретения представляет производное хиназолина формулы I, в которой  $m$  означает 1 или 2 и  $R^1$  независимо от других элементов представляет гидроксигруппу, карбоксигруппу, /1-4C/алкоксикарбонил, /1-4C/алкил, /1-4C/алкокси, /1-3C/алкилендиоксигруппу, /1-4C/алкиламино, ди-/1-4C/алкил]амино, /1-4C/алкилтио, /1-4C/алкилсульфинил, /1-4C/алкилсульфонил, гидроксигруппу-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/1-4C/алкил, амино-/1-4C/алкил, /1-4C/алкиламино-/1-4C/алкил, ди-/1-4C/алкил]амино-/1-4C/алкил, гидроксигруппу-/2-4C/алкоксигруппу, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкоксигруппу, карбоксигруппу-/1-4C/алкоксигруппу, /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкоксигруппу, /2-4C/алканоиламину, /1-4C/алкилсульфонилиламино, бензамидо или бензолсульфонамидо и в которой указанные последними 2 заместителя могут вариантно включать один или два заместителя, представляющих галоген, /1-4C/алкил или /1-4C/алкоксигруппу;

$n$  означает 1 или 2 и  $R^2$  независимо от других элементов представляет водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, аминогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, /1-4C/алкил, /1-4C/алкоксигруппу, /1-4C/алкиламино, ди-/1-4C/алкил]амино, /1-4C/алкилтио, /1-4C/алкилсульфинил или /1-4C/алкилсульфонил; или его фармацевтически приемлемая соль;

за исключением того, что в объем настоящего изобретения не входят 4-/4'-гидроксианилино-/6-метоксихиназолин, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7-метилендиоксихиназолин, 6-амино-/4-/4'-аминоанилино/хинозолин, 4-анилино-6-метилхинозолин или его хлористо-водородная соль и 4-анилино-6,7-диметоксихиназолин или его хлористо-водородная соль.

Химические формулы, обозначаемые в этой заявке римскими цифрами, приводятся для удобства на отдельном листе. В этом описании изобретения термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью, но ссылки на отдельные алкильные группы, например "пропил", относятся к варианту с прямой цепью. Аналогичное условие относится и к другим родовым терминам.

Следует помнить, что в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы, образуемые хинозолином формулы I, при этом на рисунках формул, приводимых в этом описании изобретения, может быть изображена только одна из возможных таутомерных форм. Следует понять, что настоящее изобретение включает все таутомерные формы, которые обладают противоопухолевым действием, и не ограничивается какой-либо одной таутомерной формой, изображенной на рисунках формул.

Хинозолины формулы I не замещаются в положении у атома 2. Это специально показано в формуле I наличием атома водорода в положении атома 2. Необходимо понять, что группы  $R^1$  находятся только в положении бензольного ядра хинозолинового кольца.

Также необходимо понять, что

определенные хинозолины формулы I могут иметь сольватированные и несольватированные формы, например, гидратированные формы. Следует помнить, что настоящее изобретение включает все сольватированные формы, которые обладают противораковым действием.

Ниже приводятся приемлемые значения для родовых радикалов, рассмотренных выше.

Приемлемым значением для  $R^1$  или  $R^2$ , когда он представляет /1-4C/-алкил, может быть, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; когда он представляет /1-4C/-алкоксигруппу, таким значением может быть, например, метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, или буюкси-; когда он представляет /1-4C/алкиламино-, таким значением может быть, например, метиламино-, этиламино- или пропиламино-; когда он представляет ди-/1-4C/алкил]амино-, таким значением может быть, например, диметиламино-, N-этил-N-метиламино-, диэтиламино-, N-метил-N-пропиламино- или дипропиламино-; когда он представляет /1-4C/алкилтио-, таким значением может быть, например, метилтио-, этилтио- или пропилтио-, когда он представляет /1-4C/алкилсульфинил-, таким значением может быть, например, метилсульфинил-, этилсульфинил- или пропилсульфинил-; когда он представляет /1-4C/алкилсульфонил-, таким значением может быть, например, метилсульфонил-, этилсульфонил- или пропилсульфонил-; и когда он представляет /2-4C/алканоиламину-, таким значением может быть, например, ацетамидо-, пропионамидо- или бутираамидо-.

Приемлемые значения для каждого заместителя  $R^1$ , который может присутствовать в хинозолиновом кольце, включают, например:

для /1-4C/алкоксикарбонила: метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и трет-буюксикарбонил;  
для N-/1-4C/алкилкарбамоила: N-метилкарбамоил, N-этилкарбамоил и N-пропилкарбамоил;  
для N, N-ди-/1-4C/-алкил]-карбамоила: N,N-диметилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил и N,N-диэтилкарбамоил;  
для /1-4C/алкоксиамино: метоксиамино-, этоксиамино- и пропоксиамино-;  
для /2-4C/алканоилоксиамино: ацетоксиамино-, пропионилоксиамино- и бутирилоксиамино-;  
для /1-3C/алкилендиоксигруппы: метилендиоксигруппу, этилендиоксигруппу и пропилендиоксигруппу;  
для 5-/1-4C/алкилпиперазин-1-ила: 4-метилпиперазин-1-ил и 4-этилпиперазин-1-ил;  
для галоген-/1-4C/алкила: фторметил, хлорметил, бромметил, дифторметил, дихлорметил, дибромметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил и 2-бромэтил; а трифторметил исключается из объема изобретения;  
для гидроксигруппу-/1-4C/алкила: гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил и 3-гидроксипропил;  
для /2-4C/алканоилокси-/1-4C/алкила: ацетоксиметил, пропионилоксиметил, бутирилоксиметил, 2-ацетоксиэтил и 3-ацетоксипропил;

для /1-4C/алкокси-/1-4C/алкила:  
метоксиметил, этоксиметил, 1-метоксиэтил,  
2-метоксиэтил, 2-этоксизтил и  
3-метоксипропил;  
для карбокси-/1-4C/алкила:  
карбоксиметил, 1-карбоксиэтил,  
2-карбоксиэтил и 3-карбоксипропил;  
для /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкила:  
метоксикарбонилметил,  
этоксикарбонилметил, трет-  
бутоксикарбонилметил,  
1-метоксикарбонилэтил,  
1-этоксикарбонилэтил,  
2-метоксикарбонилэтил,  
2-этоксикарбонилэтил,  
3-метоксикарбонилпропил и  
3-этоксикарбонилпропил;  
для карбамоил-/1-4C/алкила:  
карбамоилметил, 1-карбамоилэтил,  
2-карбамоилэтил и 3-карбамоилпропил;  
для N-/1-4C/алкилкарбамоил-/1-4C/алкила:  
N-метилкарбамоилметил,  
N-этилкарбамоилметил,  
N-пропилкарбамоилметил,  
1-/N-метилкарбамоил/этил,  
1-/N-этилкарбамоил/этил,  
2-/N-метилкарбамоил/этил,  
2-/N-этилкарбамоил/этил и  
3-/N-метилкарбамоил/пропил;  
для N,  
N-ди-/1-4C/алкил]-карбамоил-/1-4C/алкила:  
N,N-диметилкарбамоилметил,  
N-этил-N-метилкарбамоилметил,  
N,N-диэтилкарбамоилметил,  
1-/N,N-диметилкарбамоил/этил, 1-/N,  
N-диэтилкарбамоил/этил, 2-/N,  
N-диметилкарбамоил/этил,  
2-/N,N-диэтилкарбамоил/этил и  
3-/N,N-диметилкарбамоил/пропил;  
для amino-/1-4C/алкила: аминометил,  
1-аминоэтил, 2-аминоэтил и 3-аминопропил;  
для /1-4C/алкиламино-/1-4C/алкила:  
метиламинометил, этиламинометил,  
1-метиламиноэтил, 2-метиламиноэтил,  
2-этиламиноэтил и 3-метиламинопропил;  
для ди-/1-4C/алкил]амино-/1-4C/алкила:  
диметиламинометил, диэтиламинометил,  
1-диметиламиноэтил, 2-диметиламиноэтил и  
3-диметиламинопропил;  
для пиперидино-/1-4C/алкила:  
пиперидинометил и 2-пиперидиноэтил;  
для морфолино-/1-4C/алкила:  
морфолинометил и 2-морфолиноэтил;  
для пиперазин-1-ил-/1-4C/алкила:  
пиперазин-1-илметил и  
2-/пиперазин-1-ил/этил;  
для  
4-/1-4C/алкилпиперазин-1-ил/1-4C/алкила:  
4-метилпиперазин-1-илметил,  
4-этилпиперазин-1-илметил,  
2-/4-метилпиперазин-1-ил/этил и  
2-/4-этилпиперазин-1-ил/этил;  
для гидрокси-/2-4C/алкокси-/1-4C/алкила:  
2-гидроксиэтоксиметил,  
3-гидроксипропоксиметил,  
2-/2-гидроксиэтоксизтил и  
2-/3-гидроксипропоксизтил;  
для  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси-/1-4C/алкила:  
2-метоксиэтоксиметил, 2-этоксизтоксиметил,  
3-метоксипропоксиметил,  
3-этоксипропоксиметил,  
2-/2-метоксиэтоксизтил и  
2-/2-этоксизтоксизтил;  
для

гидрокси-/2-4C/алкиламино-/1-4C/алкила:  
2-гидроксиэтиламинметил,  
3-гидроксипропиламинметил,  
2-/2-гидроксиэтиламино/этил и  
2-/3-гидроксипропиламино/этил;  
для  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино-/1-4C/алкила:  
2-метоксиэтиламинметил,  
2-этоксизтиламинметил,  
3-метоксипропиламинметил,  
2-/2-метоксиэтиламино/этил и  
2-/2-этоксизтиламино/этил;  
для /1-4C/алкилтио-/1-4C/алкила:  
метилтиометил, этилтиометил,  
2-метилтиозтил, 2-этилтиозтил,  
3-метилтиопропил и 3-этилтиопропил;  
для гидрокси-/2-4C/алкилтио-/1-4C/алкила:  
2-гидроксиэтилтиометил,  
3-гидроксипропилтиометил,  
2-/2-гидроксиэтилтио/этил и  
2-/3-гидроксипропилтио/этил;  
для  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алкилтио-/1-4C/алкила:  
2-метоксиэтилтиометил,  
2-этоксизтилтиометил,  
3-метоксипропилтиометил,  
2-/2-метоксиэтилтио/этил и  
2-/2-этоксизтилтио/этил;  
для фенокси-/1-4C/алкила: феноксиметил,  
2-феноксизтил и 3-феноксипропил;  
для анилино-/1-4C/алкила: анилинметил,  
2-анилиноэтил и 3-анилинопропил;  
для фенилтио-/1-4C/алкила:  
фенилтиометил, 2-фенилтиозтил и  
3-фенилтиопропил;  
для циано-/1-4C/алкила: цианометил,  
2-цианоэтил и 3-цианопропил;  
для галоген-/2-4C/алкокси: 2-фторэтоксизтил,  
2-хлорэтоксизтил, 2-бромэтоксизтил, 3-фторпропоксизтил и  
3-хлорпропоксизтил;  
для гидрокси-/2-4C/алкокси:  
2-гидроксиэтоксизтил, 3-гидроксипропоксизтил и  
4-гидроксибутоксизтил;  
для /2-4C/алканоилокси-/2-4C/алкокси:  
2-ацетоксиэтоксизтил, 2-пропионилоксиэтоксизтил,  
2-бутирилоксиэтоксизтил и 3-ацетоксипропоксизтил;  
для /1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси:  
2-метоксиэтоксизтил, 2-этоксизтоксизтил,  
3-метоксипропоксизтил и 4-метоксибутоксизтил;  
для карбокси-/1-4C/алкокси:  
карбоксиметил, 1-карбоксиэтоксизтил,  
2-карбоксиэтоксизтил и 3-карбоксипропоксизтил;  
для /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкокси:  
метоксикарбонилметоксизтил,  
этоксикарбонилметоксизтил,  
1-метоксикарбонилэтоксизтил,  
2-метоксикарбонилэтоксизтил,  
2-этоксикарбонилэтоксизтил и  
3-метоксикарбонилпропоксизтил;  
для карбамоил-/1-4C/алкокси:  
карбамоилметоксизтил, 1-карбамоилэтоксизтил,  
2-карбамоилэтоксизтил и 3-карбамоилпропоксизтил;  
для  
N-/1-4C/алкилкарбамоил-/1-4C/алкокси:  
N-метилкарбамоилметоксизтил,  
N-этилкарбамоилметоксизтил,  
2-/N-метилкарбамоил/этоксизтил,  
2-/N-этилкарбамоил/этоксизтил и  
3-/N-метилкарбамоил/пропоксизтил;  
для N,  
N-ди-/1-4C/алкил]карбамоил-/1-4C/алкокси:  
N,N-диметилкарбамоилметоксизтил,  
N-этил-N-метилкарбамоилметоксизтил,  
N,N-диэтилкарбамоилметоксизтил, 2-/N,  
N-диметилкарбамоил/этоксизтил,  
N-диметилкарбамоил/этоксизтил,



2-/N,N-диэтилкарбамоил/это  
 3-/N,N-диметилкарбамоил/пропокси;  
 для amino-/2-4C/алкокси: 2-аминоэтокси и  
 3-аминопропокси;  
 для /1-4C/алкиламино-/2-4C/алкокси:  
 2-метиламиноэтокси, 2-этиламиноэтокси,  
 2-пропиламиноэтокси, 3-метиламинопропокси  
 и 3-этиламинопропокси;  
 для ди-/1-4C/алкил]амино-/2-4C/алкокси:  
 2-диметиламиноэтокси,  
 2-/N-этил-N-метил/этокси,  
 2-диэтиламиноэтокси,  
 2-дипропиламиноэтокси,  
 3-диметиламинопропокси и  
 3-диэтиламинопропокси;  
 для /2-4C/алканоилокси: ацетокси,  
 пропионилокси и бутирилокси;  
 для гидрокси-/2-4C/алканоилокси:  
 2-гидроксиацетокси, 3-гидроксипропионилокси  
 и 4-гидроксипропионилокси;  
 для /1-4C/алкокси-/2-4C/алканоилокси:  
 2-метоксиацетокси, 2-этоксиацетокси и  
 3-метоксипропионилокси;  
 для фенил-/1-4C/алкокси: бензилокси,  
 2-фенилэтокси и 3-фенилпропокси;  
 для фенокси-/2-4C/алкокси:  
 2-феноксиэтокси, 3-феноксипропокси и  
 4-феноксибутокси;  
 для анилино-/2-4C/алкокси:  
 2-анилиноэтокси, 3-анилинопропокси и  
 4-анилинобутокси;  
 для фенилтио-/2-4C/алкокси:  
 2-фенилтиоэтокси, 3-фенилтиопропокси и  
 4-фенилтиобутокси;  
 для пиперидино-/2-4C/алкокси:  
 2-пиперидиноэтокси и 3-пиперидинопропокси;  
 для морфолино-/2-4C/алкокси:  
 2-морфолиноэтокси и 3-морфолинопропокси;  
 для пиперазин-1-ил-/2-4C/алкокси:  
 2-пиперазин-1-ил/этокси и  
 3-пиперазин-1-ил/пропокси;  
 для  
 4-/1-4C/алкилпиперазин-1-ил-/2-4C/алкокси:  
 2-/4-метилпиперазин-1-ил/этокси и  
 3-/4-метилпиперазин-1-ил/пропокси;  
 для галоген-/2-4C/алкиламино:  
 2-фторэтиламино, 2-хлорэтиламино,  
 2-бромэтиламино, 3-фторпропиламино и  
 3-хлорпропиламино;  
 для гидрокси-/2-4C/алкиламино:  
 2-гидроксиэтиламино, 3-гидроксипропиламино  
 и 4-гидроксипропиламино;  
 для /2-4C/алканоилокси-/2-4C/алкиламино:  
 2-ацетоксиэтиламино,  
 2-пропионилоксиэтиламино,  
 2-бутирилоксиэтиламино и  
 3-ацетоксипропиламино;  
 для /1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино:  
 2-метоксиэтиламино, 2-этоксиэтиламино,  
 3-метоксипропиламино и  
 3-этоксипропиламино;  
 для карбокси-/1-4C/алкиламино:  
 карбоксиметиламино, 1-карбоксиэтиламино,  
 2-карбоксиэтиламино и  
 3-карбоксипропиламино;  
 для  
 /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкиламино:  
 метоксикарбонилметиламино,  
 этоксикарбонилметиламино,  
 1-метоксикарбонилэтиламино,  
 2-метоксикарбонилэтиламино,  
 2-этоксикарбонилэтиламино и  
 3-метоксикарбонилпропиламино;  
 для карбамоил-/1-4C/алкиламино:  
 карбамоилметиламино,

1-карбамоилэтиламино,  
 2-карбамоилэтиламино и  
 3-карбамоилпропиламино;  
 для  
 N-/1-4C/алкилкарбамоил-/1-4C/алкиламино:  
 N-метилкарбамоилметиламино,  
 N-этилкарбамоилметиламино,  
 2-/N-метилкарбамоил/этиламино,  
 2-/N-этилкарбамоил/этиламино и  
 3-/N-метилкарбамоил/пропиламино;  
 для N, N-ди-/1-4C/алкил]  
 -карбамоил-1-4C/алкиламино:  
 N,N-диметилкарбамоилметиламино,  
 N-этил-N-метилкарбамоилметиламино,  
 N,N-диэтилкарбамоилметиламино,  
 2-/N,N-диметилкарбамоил/этиламино,  
 2-/N,N-диэтилкарбамоил/этиламино и  
 3-/N,N-диметилкарбамоил/пропиламино;  
 для amino-/2-4C/алкиламино:  
 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино и  
 4-аминобутиламино;  
 для /1-4C/алкиламино-/2-4C/алкиламино:  
 2-метиламиноэтиламино,  
 2-этиламиноэтиламино,  
 2-пропиламиноэтиламино,  
 3-метиламинопропиламино,  
 3-этиламинопропиламино и  
 4-метиламинобутиламино;  
 для ди-/1-4C/алкил]  
 amino-/2-4C/алкиламино:  
 2-диметиламиноэтиламино,  
 2-/N-этил-N-метиламино/этиламино,  
 2-диэтиламиноэтиламино,  
 2-дипропиламиноэтиламино,  
 3-диметиламинопропиламино,  
 3-диэтиламинопропиламино и  
 4-диметиламинобутиламино;  
 для фенил-/1-4C/алкиламино:  
 бензиламино, фенетиламино и  
 3-фенилпропиламино;  
 для фенокси-/2-4C/алкиламино:  
 2-феноксиэтиламино и  
 3-феноксипропиламино;  
 для анилино-/2-4C/алкиламино:  
 2-анилиноэтиламино и  
 3-анилинопропиламино;  
 для фенилтио-/2-4C/алкиламино:  
 2-фенилтиоэтиламино и  
 3-фенилтиопропиламино;  
 для /1-4C/алкоксикарбониламино:  
 метоксикарбониламино, этоксикарбониламино  
 и пропоксикарбониламино;  
 для /1-4C/алкилсульфониламино:  
 метилсульфониламино, этилсульфониламино  
 и пропилсульфониламино;  
 для галоген-/2-4C/алканоиламино:  
 2-хлорацетиламино, 2-бромацетиламино,  
 3-хлорпропионамидо и 3-бромпропионамидо;  
 для гидрокси-/2-4C/алканоиламино:  
 2-гидроксиацетиламино,  
 3-гидроксипропионамидо и  
 4-гидроксипропионамидо;  
 для /1-4C/алкокси-/2-4C/алканоиламино:  
 2-метоксиацетиламино, 2-этоксиацетиламино,  
 2-пропоксиацетиламино,  
 3-метоксипропионамидо,  
 3-этоксипропионамидо и  
 4-метоксипропионамидо;  
 для карбокси-/2-4C/алканоиламино:  
 2-карбоксиацетиламино,  
 3-карбоксипропионамидо и  
 4-карбоксибутирамидо;  
 для  
 /1-4C/алкоксикарбонил-/2-4C/алканоиламино:  
 2-метоксикарбонилацетиламино,

2-этоксикарбонилацетамидо,  
3-метоксикарбонилпропионамидо и  
3-этоксикарбонилпропионамидо;  
для карбамоил-/2-4C/алканоиламино:  
2-карбамоилацетамидо,  
3-карбамоилпропионамидо и  
4-карбамоилбутирамидо;  
для  
N-/1-4C/алкилкарбамоил-/2-4C/алканоиламин  
о: 2-/N-метилкарбамоил/ацетамидо,  
2-/N-этилкарбамоил/ацетамидо,  
3-/N-метилкарбамоил/пропионамидо,  
3-/N-этилкарбамоил/пропионамидо и  
4-/N-метилкарбамоил/бутирамидо;  
для  
N,N-ди-/1-4C/алкил-карбамоил-/2-4C/алкано  
иламино:  
2-/N,N-диметилкарбамоил/ацетамидо,  
2-/N-этил-N-метилкарбамоил/ацетамидо, 2-/N,  
N-диэтилкарбамоил/ацетамидо, 3-/N,  
N-диметилкарбамоил/пропионамидо,  
3-/N,N-диэтилкарбамоил/пропионамидо и  
4-/N,N-диметилкарбамоил/бутирамидо;  
для амина-/2-4C/алканоиламино:  
2-аминоацетамидо, 3-аминопропионамидо и  
4-аминобутирамидо;  
для  
/1-4C/алкиламино-/2-4C/алканоиламино:  
2-метиламиноацетамидо,  
2-этиламиноацетамидо,  
2-пропиламиноацетамидо,  
3-метиламинопропионамидо,  
3-этиламинопропионамидо и  
4-метиламинобутирамидо;  
для  
ди-/1-4C/алкил]амино-/2-4C/алканоиламино:  
2-диметиламиноацетамидо,  
2-/N-этил-N-метиламино/ацетамидо,  
2-диэтиламиноацетамидо,  
3-диметиламинопропионамидо,  
3-диэтиламинопропионамидо и  
4-диметиламинобутирамидо.  
Если R<sup>1</sup> представляет  
/1-3C/алкилендиоксид, атомы кислорода в  
каждой такой группе занимают смежные  
положения в хиразолиновом кольце.  
Приемлемые значения для заместителей,  
которые могут находиться в фенильном  
кольце, если R<sup>1</sup> представляет бензамидо или  
бензолсульфонамидо, R<sup>2</sup> представляет  
бензамидо, или в заместителе R<sup>1</sup>, который  
содержит анилино, фенокси или фенильную  
группу, включают, например;  
для галогена: фтор, хлор и бром;  
для /1-4C/алкила: метил, этил и пропил,  
для /1-4C/алкокси: метокси, этокси и  
пропокси.  
Приемлемым значением для R<sup>2</sup>, если он  
представляет галоген, является фтор, хлор,  
бром или йод, а если он представляет  
/2-4C/алканоил, таким значением является,  
например, ацетил, пропионил или бутирил.  
Подходящей фармацевтически  
приемлемой солью производного хиразолина  
по настоящему изобретению является,  
например, соль присоединения кислоты  
производного хиразолина, которое является  
достаточно основным, образуемая  
неорганической кислотой, в частности  
хлористо-водородной, бромисто-водородной,  
серной, фосфорной, трифторуксусной,  
лимонной или малеиновой кислотой. Кроме  
того подходящую фармацевтически  
приемлемую кислоту производного  
хиразолина по настоящему изобретению,

которое является достаточно кислотным,  
представляет соль щелочного металла,  
например, соль натрия или калия, соль  
щелочно-земельного металла, например,  
соль кальция или магния, соль аммония или  
соль, образуемая органическим основанием,  
которая позволяет получить физиологически  
приемлемый катион, в частности соль,  
образуемая метиламином, диметиламином,  
триметиламином, пиперидином, морфолином  
или трис-/2-гидроксиэтил/амином.

Определенные новые соединения по  
настоящему изобретению включают,  
например, производные хиразолина формулы  
I или их фармацевтически приемлемые соли с  
учетом вышеуказанных исключений, в  
которой;

(a) m означает 1 или 2 и R<sup>1</sup> независимо от  
других элементов представляет гидроксид,  
/1-4C/алкоксикарбонил, /1-4C/алкил,  
/1-4C/алкокси или /1-3C/алкилендиоксид; а n и  
R<sup>2</sup> имеют значения, указанные выше или в  
этом разделе в отношении определенных  
новых соединений по настоящему  
изобретению;

(b) m означает 1 или 2 и R<sup>1</sup> независимо от  
других элементов представляет гидроксид,  
амино, /1-4C/алкоксикарбонил, /1-4C/алкил,  
/1-4C/алкокси, /1-3C/алкилендиоксид,  
галоген-/1-4C/алкил (за исключением  
трифторметила),  
/1-4C/алкиламино-/1-4C/алкил,  
ди-/1-4C/алкил]амино-/1-4C/алкил,  
пиперидино-/1-4C/алкил,  
морфолино-/1-4C/алкил,  
пиперазин-1-ил-/1-4C/алкил,  
гидроксид-/2-4C/алкилтио-/1-4C/алкил,  
гидроксид-/2-4C/алкокси,  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси,  
/1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкокси,  
карбамоил-/1-4C/алкокси,  
/1-4C/алкиламино-/2-4C/алкокси,  
ди-/1-4C/алкил]амино-/2-4C/алкокси,  
гидроксид-/2-4C/алкиламино,  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино,  
/1-4C/алкиламино-/2-4C/алкиламино,  
ди-/1-4C/алкил]амино-/2-4C/алкиламино,  
/2-4C/алканоиламино,  
гидроксид-/2-4C/алканоиламино или  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алканоиламино; а n и  
R<sup>2</sup> имеют значения, указанные выше или в  
этом разделе в отношении определенных  
новых соединений по настоящему  
изобретению;

(c) m означает 1 или 2 и R<sup>1</sup> независимо от  
других элементов представляет гидроксид,  
/1-4C/алкокси, /1-3C/алкилендиоксид,  
гидроксид-/2-4C/алкокси,  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси,  
/1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкокси,  
карбамоил-/1-4C/алкокси или  
ди-/1-4C/алкил]амино-/2-4C/алкокси; а n и  
R<sup>2</sup> имеют значения, указанные выше или в  
этом разделе в отношении определенных  
новых соединений по настоящему  
изобретению;

(d) m означает 1 или 2 и R<sup>1</sup> независимо от  
других элементов представляет амина,  
гидроксид-/2-4C/алкиламино,  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино,  
ди-/1-4C/алкил]амино-/2-4C/алкиламино,  
/2-4C/алканоиламино,  
гидроксид-/2-4C/алканоиламино или  
/1-4C/алкокси-/2-4C/алканоиламино; а n и

$R^2$  имеют значения, указанные выше или в этом разделе в отношении определенных новых соединений по настоящему изобретению;

(е)  $m$  означает 1, 2 или 3 и  $R^1$  независимо от других элементов представляет гидроксид, амино, карбокси, уреидо, /1-4C/алкоксикарбонил, гидроксикамино, трифторметокси, /1-4C/алкил, /1-4C/алкокси, /1-3C/алкилендиокси, /1-4C/алкиламино, ди-/1-4C/алкил] амино, пиперидин, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-/1-4C/алкилпиперазин-1-ил, /1-4C/алкилтио, галоген-/1-4C/алкил (за исключением трифторметила), /1-4C/алкокси-/1-4C/алкил, /1-4C/алкиламино-/1-4C/алкил, ди-/1-4C/алкил] амино-/1-4C/алкил, пиперидино-/1-4C/алкил, морфолино-/1-4C/алкил, пиперазин-1-ил-/1-4C/алкил, гидроксид-/2-4C/алкокси-/1-4C/алкил, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси-/1-4C/алкил, /1-4C/алкилтио-/1-4C/алкил, гидроксид-/2-4C/алкилтио-/1-4C/алкил, анилино-/1-4C/алкил, фенилтио-/1-4C/алкил, циано-/1-4C/алкил, галоген-/2-4C/алкокси, гидроксид-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкоксикарбонил-/1-4C/алкокси, карбамоил-/1-4C/алкокси, /1-4C/алкиламино-/2-4C/алкокси, ди-/1-4C/алкил] амино-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкокси-/2-4C/алканойлокси, фенил-/1-4C/алкокси, феноксид-/2-4C/алкокси, анилино-/2-4C/алкокси, пиперидино-/2-4C/алкокси, морфолино-/2-4C/алкокси, пиперазин-1-ил-/2-4C/алкокси, гидроксид-/2-4C/алкиламино, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино, /1-4C/алкиламино-/2-4C/алкиламино, ди-/1-4C/алкил]амино-/2-4C/алкиламино, /2-4C/алканойламино, бензамидо, 3-фенилуреидо, 2-оксопирролидин-1-ил, галоген-/2-4C/алканойламино, гидроксид-/2-4C/алканойламино, /1-4C/алкокси-/2-4C/алканойламино или /1-4C/алкоксикарбонил-/2-4C/алканойламино; а  $n$  и  $R^2$  имеют значения, указанные выше или в этом разделе в отношении определенных новых соединений по настоящему изобретению;

(f)  $m$  означает 1 или 2 и  $R^1$  независимо от других элементов представляет гидроксид, амино, уреидо, /1-4C/алкоксикарбонил, трифторметокси, /1-4C/алкил, /1-4C/алкокси, /1-3C/алкилендиокси, /1-4C/алкиламино, ди-/1-4C/алкил]амино, пиперидино, морфолино, /1-4C/алкилтио, галоген-/1-4C/алкил (за исключением трифторметила), циано-/1-4C/алкил, галоген-/2-4C/алкокси, гидроксид-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкокси, карбамоил-/1-4C/алкокси, /1-4C/алкокси-/2-4C/алканойлокси, фенил-/1-4C/алкокси, анилино-/2-4C/алкокси, /1-4C/алкокси-/2-4C/алкиламино, /2-4C/алканойламино, галоген-/2-4C/алканойламино, 3-фенилуреидо, 2-оксопирролидин-1-ил или /1-4C/алкокси-/2-4C/алканойламино; а  $n$  и  $R^2$  имеют значения, указанные выше или в этом разделе для определенных новых соединений по настоящему изобретению;

(g)  $n$  означает 1 или 2 и  $R^2$  независимо от других элементов представляет водород, галоген, трифторметил, нитро, циано, /1-4C/алкил, ди-/1-4C/алкил] амино или /1-4C/алкилтио; а  $m$  и  $R^1$  имеют значения, указанные выше или в этом разделе для определенных новых соединений по настоящему изобретению;

(h)  $n$  означает 1 или 2 и  $R^2$  независимо от других элементов представляет галоген, трифторметил или /1-4C/алкил; а  $m$  и  $R^1$  имеют значения, указанные выше или в этом разделе для определенных новых соединений по настоящему изобретению, или

(i)  $n$  означает 1 или 2 и  $R^2$  независимо от других элементов представляет водород, гидроксид, галоген, трифторметил, амино, нитро, циано или /1-4C/алкил; а  $m$  и  $R^1$  имеют значения, указанные выше или в этом разделе для определенных новых соединений по настоящему изобретению.

Предпочтительным соединением по настоящему изобретению является производное хиназолина формулы I, в которой  $m$  означает 1 или 2 и  $R^1$  независимо от других элементов представляет гидроксид, метил, этил, метокси, этокси или метилendioкси;

$n$  означает 1 и  $R^2$  представляет водород, фтор, хлор, бром, йод, метил или этил; или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты; за исключением того, что в объем этого изобретения не входят 4-анилино-6-метилхиназолин или его хлористо-водородная соль и 4-анилино-6,7-диметоксихиназолин или его хлористо-водородная соль.

Другим предпочтительным соединением по настоящему изобретению является производное хиназолина формулы I, в которой  $(R^1)_m$  представляет 6-гидроксид, 7-гидроксид, 6,7-дигидроксид, 6-метил, 7-метил, 6-метокси, 7-метокси, 6,7-диметокси или 6,7-метилendioкси; и

$(R^2)_n$  представляет 3'-хлор, 3'-бром или 3'-метил; или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

Особенно предпочтительным соединением по настоящему изобретению является следующее производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты:

6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино/хиназол  
ин,  
6,7-диметокси-4-/3'-хлоранилино/хиназолин,  
н,  
6,7-диметокси-4-/3'-броманилино/хиназолин,  
н,  
6,7-метилendioкси-4-/3'-метиланилино/хиназолин,  
азолин,  
7-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин,  
7-гидроксид-4-/3'-метиланилино/хиназолин,  
6-метил-4-/3'-метиланилино/хиназолин или  
7-метоксикарбонил-4-/3'-метиланилино/хиназолин.

Еще одним предпочтительным соединением по настоящему изобретению является производное хиназолина формулы I, в которой  $m$  означает 1 или 2 и  $R^1$  независимо от других элементов означает гидроксид, амино, метоксикарбонил, этоксикарбонил, метил, этил, метокси, этокси, метилendioкси,

дибромметил, диметиламин л,  
пиперазин-1-илметил,  
2-гидроксиэтилтиометил, 2-гидроксиэтоксид,  
3-гидроксипропокси, 2-метоксиэтоксид,  
2-этоксидэтоксид, 3-метоксипропокси,  
3-этоксидпропокси, метоксикарбонилметоксид,  
этоксикарбонилметоксид, карбамоилметоксид,  
2-диметиламиноэтоксид, 2-диэтиламиноэтоксид,  
2-гидроксиэтиламино,  
3-гидроксипропиламино, 2-метоксиэтиламино,  
2-этоксидэтиламино, 3-метоксипропиламино,  
3-этоксидпропиламино,  
2-диметиламиноэтиламино,  
2-диэтиламиноэтиламино,  
3-диметиламинопропиламино,  
3-диэтиламинопропиламино, ацетамидо,  
пропионамидо, 2-метоксиацетамидо или  
2-этоксидацетамидо;

п означает 1 или 2 и  $R^2$  независимо от других элементов представляет фтор, хлор, бром, трифторметил, метил или этил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще одним предпочтительным соединением по настоящему изобретению является производное хиназолина формулы I, в которой  $(R^1)_m$  представляет 6-гидроксид, 7-гидроксид, 6,7-дигидроксид, 6-амино, 7-амино, 6-метил, 6,7-диметил, 7-метоксид, 6,7-диметоксид, 6-гидроксид-7-метоксид, 7-гидроксид-6-метоксид, 6,7-метилendioксид, 6-/2-гидроксиэтилтиометил/, 7-/2-гидроксиэтоксид/-6-метоксид, 6,7-ди-/2-гидроксиэтоксид/, 6-метоксид-7-/2-метоксиэтоксид/, 7-карбамоилметоксид-6-метоксид, 7-/2-диметиламиноэтоксид/-6-метоксид, 6-/2-метоксиэтиламино/, 6-ацетамидо или 7-/2-метоксиацетамидо/, а  $(R^2)_n$  представляет 4'-фтор, 3'-хлор, 3'-бром, 3'-метил, 3'-трифторметил или 4'-фтор-3'-трифторметил; или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

Еще одним предпочтительным соединением по настоящему изобретению является производное хиназолина формулы I, в которой  $(R^1)_m$  представляет 6-амино, 7-амино, 6-/2-метоксиэтиламино/, 6-ацетамидо или 7-/2-метоксиацетамидо/, а  $(R^2)_n$  представляет 3'-хлор, 3'-метил или 3'-трифторметил; или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

Еще одним особенно предпочтительным соединением по настоящему изобретению является следующее производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты:

6,7-диметоксид-4-/3'-трифторметиланилино/ хиназолин,  
6-гидроксид-7-метоксид-4-/3'-метиланилино/ хиназолин,  
7-гидроксид-6-метоксид-4-/3'-метиланилино/ хиназолин,  
7-амино-4-/3'-метиланилино/ хиназолин,  
6-амино-4-/3'-метиланилино/ хиназолин,  
6-амино-4-/3'-хлоранилино/ хиназолин,  
6-ацетамидо-4-/3'-метиланилино/ хиназолин,  
н,  
6-/2-метоксиэтиламино/-4-/3'-метиланилин о/ хиназолин,  
7-/2-метоксиацетамидо/-4-/3'-метиланилин

о/ хиназолин,

7-/2-гидроксиэтоксид/-6-метоксид-4-/3'-метиланилино/ хиназолин или

7-/2-метоксиэтоксид/-6-метоксид-4-/3'-метиланилин о/ хиназолин.

5 Еще одним предпочтительным соединением по настоящему изобретению является производное хиназолина формулы I, в которой m означает 1, 2 или 3 и  $R^1$  независимо от других элементов представляет гидроксид, амин, уреид, метоксикарбонил, этоксикарбонил, гидроксиамино, трифторметоксид, метил, этил, метоксид, этоксид, пропоксид, изопропоксид, бутоксид, метилendioксид, этилendioксид, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, пиперидино, морфолино, метилтио, этилтио, бромметил, дибромметил, метоксиметил, пиперидинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил, метоксиэтоксиметил, метилтиометил, 2-гидроксиэтилтиометил, анилинметил, фенилтиометил, цианометил, 2-бромэтоксид, 2-гидроксиэтоксид, 3-гидроксипропоксид, 2-метоксиэтоксид, 2-этоксидэтоксид, 3-метоксипропоксид, 3-этоксидпропоксид, метоксикарбонилметоксид, этоксикарбонилметоксид, карбамоилметоксид, 2-диметиламиноэтоксид, 2-диэтиламиноэтоксид, 2-метоксиацетоксид, бензилоксид, 2-анилиноэтоксид, 2-пиперидиноэтоксид, 2-морфолиноэтоксид, 2-/пиперазин-1-ил/этоксид, 2-гидроксиэтиламино, 3-гидроксипропиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-этоксидэтиламино, 3-метоксипропиламино, 3-этоксидпропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, ацетамидо, пропионамидо, бензамидо, 3-фенилуреид, 2-хлорацетамидо, 2-оксопирролидин-1-ил, 2-гидроксиацетамидо, 2-метоксиацетамидо или 2-этоксидацетамидо;

п означает 1 или 2 и  $R^2$  независимо от других элементов представляет водород, фтор, хлор, бром, трифторметил, нитро, циано, метил или этил; или его фармацевтически приемлемая соль.

45 Еще одним предпочтительным соединением по настоящему изобретению является производное хиназолина формулы I, в которой  $(R^1)_m$  представляет 6-гидроксид, 7-гидроксид, 6,7-дигидроксид, 6-амино, 7-амино, 6-уреид, 6-трифторметоксид, 6-метил, 6,7-диметил, 6-метоксид, 7-метоксид, 6,7-диметоксид, 6,7-диэтоксид, 6-гидроксид-7-метоксид, 7-гидроксид-6-метоксид, 6-амино-7-метоксид, 6-амино-7-метилтио, 5-амино-6,7-диметоксид, 6-метоксид-7-изопропоксид, 6,7-метилendioксид, 6,7-этилendioксид, 6-диметиламино, 6-метоксиметил, 6-/2-метоксиэтоксидметил/, 6-цианометил, 7-/2-гидроксиэтоксид/-6-метоксид, 6,7-ди-/2-гидроксиэтоксид/, 6-/2-метоксиэтоксид/, 6-метоксид-7-/2-метоксиэтоксид/, 6,7-ди-/2-метоксиэтоксид/, 7-/2-бромэтоксид/-6-метоксид, 7-бензилоксид-6-метоксид, 6-/2-метоксиэтиламино/, 6-ацетамидо, 6-/2-хлорацетамидо/, 6-/2-метоксиацетамидо/

или 7-/2-метоксиацетамидо- и  $(R^2)_n$ , представляет водород, 4'-фтор, 3'-хлор, 3'-бром, 3', 4'-дихлор, 4'-фтор-3'-хлор, 3'-трифторметил, 4'-фтор-3'-трифторметил, 3'-нитро, 3'-нитро-4'-хлор, 3'-нитро-4'-фтор или 3'-метил; или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

Еще одним особенно предпочтительным соединением по настоящему изобретению является следующее производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты:

4-/3'-хлор-4'-фторанилино-/6,7-диметоксихиназолин,

4-/3',4'-дихлоранилино-/6,7-диметоксихиназолин,

6,7-диметокси-4-/3'-нитроанилино-/хиназолин,

6,7-диэтокси-4-/3'-метиланилино-/хиназолин,

6-метокси-4-/3'-метиланилино-/хиназолин,

4-/3'-хлоранилино-/6-метоксихиназолин,

6,7-этилендиокси-4-/3'-метиланилино-/хиназолин,

6-амино-7-метокси-4-/3'-метиланилино-/хиназолин,

4-/3'-метиланилино-/6-уреидохиназолин или

6-/2-метоксиэтоксиметил-/4-/3'-метиланилино-/хиназолин.

Еще одним предпочтительным соединением по настоящему изобретению является производное хиназолина формулы I, в которой  $(R^1)_m$  представляет 6-гидрокси, 7-гидрокси, 6,7-дигидрокси, 6-амино, 7-амино, 6-уреидо, 6-трифторметокси, 6-метил, 6,7-диметил, 6-метокси, 7-метокси, 6,7-диметокси, 6,7-диэтокси, 6-гидрокси-7-метокси, 7-гидрокси-6-метокси, 6-амино-7-метокси, 6-амино-7-метилтио, 5-амино-6,7-диметокси, 6-метокси-7-изопропокси, 6,7-метилендиокси, 6,7-этилендиокси, 6-метиламино, 7-метиламино, 6-диметиламино, 6-амино-7-метиламино, 6-метоксиметил, 6-бромметил, 6-/2-метоксиэтоксиметил/, 6-цианометил, 6-метилтиометил, 6-фенилтиометил, 7-/2-гидроксиэтоксид-/6-метокси, 6,7-ди-/2-гидроксиэтоксид/, 6-/2-бромэтоксид/, 6-/2-метоксиэтоксид/, 6-метокси-7-/2-метоксиэтоксид/, 6,7-ди-/2-метоксиэтоксид/, 7-/2-бромэтоксид-/6-метокси, 7-бензилокси-6-метокси, 6-/2-метоксиэтиламино/, 6-ацетамидо, 6-бензамидо, 6-/2-хлорацетамидо/, 6-/2-метоксиацетамидо/ или

7-/2-метоксиацетамидо/ и  $(R^2)_n$  представляет водород, 4'-фтор, 3'-хлор, 3'-бром, 3',4'-дихлор, 4'-фтор-3'-хлор, 3'-трифторметил, 4'-фтор-3'-трифторметил, 3'-нитро, 3'-нитро-4'-хлор, 3'-нитро-4'-фтор или 3'-метил;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

Еще одним особенно предпочтительным соединением по настоящему изобретению является следующее производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты:

6,7-ди-/2-метоксиэтоксид-/4-/3'-метиланилино-/хиназолин,

6-диметиламино-4-/3'-метиланилино-/хиназолин или

6-бензамидо-4-/3'-метиланилино-/хиназолин

н.

Производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемую соль можно получить с помощью любого известного способа, предназначенного для получения соединений, имеющих аналогичную химическую структуру. Приемлемый способ, например, рассматривается в заявке на патент Великобритании N 2033894. Способы, используемые для получения производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, представляют еще один аспект настоящего изобретения и иллюстрируются следующими примерами, в которых, если нет специального указания,  $R^1$ , m, n и  $R^2$  имеют значения указанные выше для производного хиназолина формулы I. Необходимые исходные материалы можно получить с помощью стандартных методов органической химии. Получение таких исходных материалов описывается в прилагаемых примерах, не ограничивающих объем изобретения. Альтернативно необходимые исходные материалы можно получить в соответствии с процедурами, которые аналогичны рассматриваемым в этой заявке и хорошо известны специалисту в области органической химии.

(а) Взаимодействие хиназолина формулы (III) приводимой ниже), в которой Z представляет замещающую группу, с анилином формулы IV в присутствии приемлемого основания.

Приемлемой замещающей группой Z является, например, галоген, алкокси, арилокси или сульфонилоксигруппа, в частности хлор, бром, метокси, феноксид, метансульфонилокси или толуол-парасульфонилокси-группа.

Приемлемым основанием является, например, органическое аминное основание, такое как пиридин, 2,6-лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин, морфолин, N-метилморфолин или диазабицикло-[5.4.0]унден-7-ен либо карбонат или гидроксид щелочного или щелочно-земельного металла, например, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия.

Эта реакция предпочтительно осуществляется в присутствии приемлемого инертного растворителя или разбавителя, например, алканол или сложного эфира, такого как метанол, этанол, изопропанол или этилацетат, галогенированный растворитель, в частности метилхлорид, хлороформ или тетрагидрометан, простой эфир, такой как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматический растворитель, такой как толуол, или биполярный апротонный растворитель, такой как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидин-2-он или диметилсульфоксид. Эта реакция обычно осуществляется при температуре в интервале от 10 до 150°C, предпочтительно в интервале от 20 до 80°C.

В результате выполнения этого способа

производное хиназолина формулы I можно получить в виде свободного основания или альтернативно в виде соли, образуемой кислотой формулы H-Z, в которой Z имеет указанное выше значение. При необходимости получения свободного основания из соли эту соль можно обработать приемлемым основанием, указанным выше, с использованием известного метода.

(b) Для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляет собой гидроксигруппу, производится расщепление производного хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляет /1-4C/алкокси.

Реакция расщепления может осуществляться с помощью любого из многочисленных методов, предназначенных для этой цели. Эта реакция может осуществляться путем обработки производного хиназолина (1-4C/алкилсульфидом щелочного металла, таким как этилат натрия, или диарилфосфидом щелочного металла, таким как дифенилфосфид лития). Альтернативно реакция расщепления может осуществляться путем обработки производного хиназолина тригалогенидом бора или алюминия, таким как трибромид бора. Такие реакции предпочтительно осуществляются в присутствии приемлемого инертного растворителя или разбавителя, указанного выше, и при соответствующей температуре, приведенной в прилагаемых примерах.

(c) Для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляет /1-4C/алкилсульфинильную или /1-4C/алкилсульфонильную группу, производится окисление производного хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляет /1-4C/алкилтиогруппу.

Приемлемым окислителем является любое вещество, применяемое для окисления тиогруппы в сульфинил и/или сульфонил, например, перекись водорода, перкислота (например, 3-хлорпероксибензойная или пероксиуксусная кислота), пероксисульфат щелочного металла (например, пероксимоносульфат калия), триоксид хрома или газообразный кислород в присутствии платины. Окисление обычно производится в мягких условиях при использовании необходимого стехиометрического количества окислителя с целью уменьшения вероятности чрезмерного окисления и разрушения других функциональных групп. Эта реакция обычно осуществляется в приемлемом растворителе или разбавителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, ацетон, тетрагидрофуран или трет-бутилметилловый эфир, при температуре в интервале от -25 до 50°C, обычно при температуре окружающей среды, то есть в интервале от 15 до 35°C. При необходимости получения соединения, содержащего сульфинильную группу, также можно использовать более слабый окислитель, например, метапериодат натрия или калия, обычно в полярном растворителе, таком как уксусная кислота или этанол. При необходимости получения соединения формулы I, содержащего /1-4C/алкилсульфонильную группу, его можно получить путем окисления соответствующего /1-4C/алкилсульфинильного соединения, а

также соответствующего /1-4C/алкилтиосоединения.

(d) Для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет аминогруппу, производят восстановление производного хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет собой нитрогруппу.

Восстановление может производиться с помощью любого из многочисленных методов, предназначенных для этой цели. Восстановление может осуществляться путем гидрогенизации раствора нитросоединения в инертном растворителе или разбавителе, указанном выше, в присутствии соответствующего металлического катализатора, такого как палладий или платина. Другим приемлемым восстановителем является активированный металл, например, активированное железо (получаемое путем промывки железного порошка) разбавленным раствором такой кислоты, как хлористо-водородная кислота. Таким образом, восстановление может производиться путем нагрева смеси нитросоединения и активированного металла в приемлемом растворе или разбавителе, таком как смесь воды и спирта, например, метанола или этанола, до температуры в интервале от 50 и 150°C, обычно при температуре около 70°C.

(e) Для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет /2-4C/алканоиламино или замещенную /2-4C/алканоиаминогруппу, уреидо, 3-фенилуреидо или бензамидо, либо R<sup>2</sup> представляет ацетамидо или бензамидо, производят ацилирование производного хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляет аминогруппу.

Приемлемым ацилирующим агентом является любое вещество, предназначенное для ацилирования аминогруппы в ациламиногруппу, например, ацилгалогенид, в частности /2-4C/алканойлхлорид или бромид, либо бензоилхлорид или бромид, обычно в присутствии приемлемого основания, указанного выше, ангидрида алкановой кислоты или смешанного ангидрида, например, ангидрида /2-4C/алкановой кислоты, такого как уксусный ангидрид или смешанный ангидрид, получаемый в результате взаимодействия алкановой кислоты с /1-4C/алкоксикарбонилгалогенидом, например, /1-4C/алкоксикарбонилхлоридом, в присутствии приемлемого основания, указанного выше. Для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет уреидо или 3-фенилуреидо, используется соответствующий ацилирующий агент, например, цианат, такой как цианат щелочного металла, в частности цианат натрия, или изоцианат, такой как фенилизотиоцианат. Ацилирование обычно производится в приемлемом инертном растворителе или разбавителе, указанном выше, при температуре в интервале от -30 до 120°C, обычно при температуре окружающей среды.

(f) Для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет /1-4C/алкокси или замещенный /1-4C/алкокси либо R<sup>1</sup> представляет /1-4C/алкиламино или замещенную /1-4C/алкиламиногруппу,

производят алкилирование производного хиनाзолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет гидроксильную или аминогруппу, предпочтительно в присутствии приемлемого основания, указанного выше.

Приемлемым алкилирующим агентом является любое вещество, предназначенное для алкилирования гидроксильной группы в алкоксильную группу или замещенную алкоксильную группу либо для алкилирования аминогруппы в алкиламиногруппу или замещенную алкиламиногруппу, например, в алкилгалогенид или замещенный алкилгалогенид, в частности в /1-4C/алкилхлорид, бромид или йодид или в замещенный /1-4C/алкилхлорид, бромид или йодид, в присутствии приемлемого основания, указанного выше, в приемлемом инертном растворителе или разбавителе, указанном выше, при температуре в интервале от 10 до 140°C, обычно при температуре окружающей среды.

(г) Для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет карбоксильный заместитель или заместитель, включающий карбоксильную группу, производят гидролиз производного хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет /1-4C/алкоксикарбонильный заместитель или заместитель, включающий /1-4C/алкоксикарбонильную группу.

Гидролиз может производиться в щелочных условиях, рассматриваемых в прилагаемых примерах.

(h) Для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет amino-, окси-, тио- или цианозамещенный /1-4C/алкильный заместитель производится взаимодействие производного хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет /1-4C/алкильный заместитель, включающий замещаемую группу, указанную выше, с соответствующим амином, спиртом, тиолом или цианидом, предпочтительно в присутствии приемлемого основания, указанного выше.

Эта реакция предпочтительно осуществляется в приемлемом инертном растворителе или разбавителе, указанном выше, при температуре в интервале от 10 до 100°C, обычно при температуре окружающей среды.

При необходимости получения фармацевтически приемлемой соли производного хиназолина формулы I производят взаимодействие указанного соединения с приемлемой кислотой в соответствии с известной процедурой.

Многие указанные здесь промежуточные соединения являются новыми, например, соединения формулы II и представляют еще один аспект настоящего изобретения. Кроме того некоторые исходные материалы, предназначенные для использования в варианте способа (d), описанном выше, а именно соединения формулы I, в которой m означает 2 или 3 и одна из групп R<sup>1</sup> представляет нитро-, являются не только новыми, но и активными ингибиторами тирозинкиназы рецепторов. Поэтому эти соединения составляют еще один аспект настоящего изобретения.

Как указывалось выше, производное хиназолина по настоящему изобретению обладает противораковым действием,

которое является следствием ингибирующей активности этого соединения в отношении тирозинкиназы рецепторов. Эти свойства можно определить с помощью одного или нескольких методов, представленных ниже:

(а) Лабораторный анализ, позволяющий определить способность испытуемого соединения в отношении ингибирования тирозинкиназы рецепторов. Тирозинкиназу рецепторов получали в частично очищенном виде из клеток А-431 (выделенных из раковой опухоли наружных женских половых органов) с помощью методов, описанных Карпентером и др., J. Biol. Chem. 1979, 254, 4884, Кохеном и др., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523 и Брауном и др., J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051.

Клетки А-431 выращивали до их слияния в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей 5% фетальной телячьей сыворотки (FCS). Полученные клетки гомогенизировали в гипотоническом буфере, содержащем борат и этилендиаминтетрауксусную кислоту, с pH 10,1. Гомогенат центрифугировали с градиентом 400 в течение 10 минут при температуре 0-4°C. Надосадочную жидкость центрифугировали с градиентом, равным 25000, в течение 30 минут при температуре 0-4°C. Осажденный материал суспендировали в 30 ммольх буфера Гепеса с pH 7,4, содержащего 5% глицерина, 4 ммоль бензамидина и 1% тритона X-100, перемешивали в течение 1 часа при температуре 0-4°C и вновь центрифугировали с градиентом, равным 100000, в течение 1 часа при температуре 0-4°C. Надосадочную жидкость, содержащую тирозинкиназу рецепторов в растворенном виде, хранили в жидком азоте.

При проведении испытания 40 мкл полученного таким образом раствора фермента добавляли к 400 мкл смеси, содержащей 150 ммоль буфера Гепеса с pH 7,4, 500 ммоль ортованадата натрия, 0,1% тритона X-100, 10% глицерина, 200 мкл воды, 80 мкл 25 ммоль дитиотреитола и 80 мкл смеси 12,5 ммоль хлорида марганца, 125 ммоль хлорида магния и дистиллированной воды. Таким образом получали раствор фермента, предназначенный для испытания. Каждое испытуемое соединение растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO), в результате чего было получено 50 ммоль раствора, который разбавляли 50 ммольми буфера Гепеса, содержащего 0,1% тритона X-100, 10% глицерина и 10% диметилсульфоксида, с образованием 500 ммоль раствора. Смешивали равные объемы этого раствора и раствора фактора роста эпидермиса (EGF, 20 мкг/мл).

[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]АТР /3000 Ci/ммоль, 250 мк Ci/ разбавляли до объема, равно 2 мл, путем добавления раствора аденозин-5'-трифосфата (100 ммоль) в дистиллированной воде. Добавляли равный объем 4 мг/мл раствора пептида Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Arg-Gly в смеси 40 ммоль буфера Гепеса с pH 7,4, 0,1% тритона X-100 и 10% глицерина.

Раствор смеси испытуемого соединения и фактора роста эпидермиса (5 мкл) добавляли к раствору фермента (10 мкл) и инкубировали полученную смесь при температуре 0-4°C в

течение 30 минут. Добавляли смесь аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и пептида (10 мкл), после чего инкубировали полученную смесь при температуре 25°C в течение 10 минут. Реакцию фосфорилирования завершали путем добавления 5% трихлоруксусной кислоты (40 мкл) и бычьего сывороточного альбумина (BSA; 1 мг/мл, 5 мкл). Эту смесь оставляли для выставления в течение 30 минут при температуре 4°C, а затем центрифугировали. Аликвоту (40 мкл) надосадочной жидкости помещали на полоску фосфоцеллюлозной бумаги "Ватман р 81". Эту полоску промывали в 75 ммольях фосфорной кислоты (4x10 мл) и промокали до сухого состояния. Радиоактивность фильтровальной бумаги измеряли при помощи жидкостного сцинтилляционного счетчика (последовательность А). Последовательность реакции повторяли при отсутствии фактора роста эпителия (последовательность В) и еще раз при отсутствии испытуемого соединения (последовательность реакции С).

Ингибирование тирозинкиназы (RTK) рецепторов высчитывали следующим образом:

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{100 - (A - B)}{C - B} \cdot 100$$

Степень ингибирования затем определяли в зависимости от концентраций испытуемого соединения с целью установления концентрации 50% ингибирования (IC<sub>50</sub> мМ).

(b) Лабораторный анализ, позволяющий определить способность испытуемого соединения в отношении ингибирования роста клеток носогастральной раковой опухоли линии KB.

Клетки KB высевали в лунки с плотностью  $1 \cdot 10^4$ - $1,5 \cdot 10^4$  клеток на лунку и выращивали в течение 24 часов в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла с добавлением 5% фетальной телячьей сыворотки (на полосках из древесного угля). Рост клеток определяли после инкубирования в течение 3 дней по степени метаболизма тетразолиевого красителя МТТ с образованием голубоватой окраски. Затем рост клеток определяли в присутствии фактора роста эпидермиса (100 нг/мл) или в присутствии фактора роста эпидермиса (100 нг/мл) и испытуемого соединения при использовании различных концентраций. Затем высчитывали значение концентрации 50% ингибирования (IC<sub>50</sub>).

(c) Анализ в живом организме, производимый в отношении группы самцов крыс, который позволяет определить способность испытуемого соединения (обычно вводимого перорально в виде измельченной в шаровой мельнице суспензии в 0,5% полисорбата) ингибировать рост гепатоцита вызываемого введением фактора роста TGfа (вводимого подкожно в количестве 400 мг/кг обычно два раза через 3 и 7 часов после введения испытуемого соединения).

В контрольной группе крыс введение TGfа вызывало в среднем 5-кратную стимуляцию роста гепатоцита.

Роста клеток у контрольных и подопытных животных определяли следующим образом.

На следующее утро после введения испытуемого соединения (или 0,5%

полисорбата в контрольной группе) животным вводили бромдеоксиуридин (BrdU; интраперитонеально в количестве 100 мг/кг). Через четыре часа животных умерщвляли и удаляли у них печень. Делали срезы каждой печени и определяли поглощение BrdU с помощью обычного иммуногистохимического метода, аналогичного методу, описанному на страницах 267 и 268 статьи Голдсуорти и др. в книге "Пролиферация клеток, вызываемая химическим путем: Оценка факторов риска", Вилей-Лисс инк. 1991, страницы 253-284.

Последующие испытания производили при использовании различных доз испытуемых соединений с целью определения дозы агента, приводящей к 50%-ному эффекту. (ED<sub>50</sub>) при ингибировании пролиферации гепатоцита, исходя из исследования замедления поглощения BrdU.

Хотя фармакологические свойства соединений формулы 1 изменяются в зависимости от изменения структуры, активность, присущую соединениям формулы I, можно продемонстрировать при следующих концентрациях или дозах в результате выполнения одного или нескольких представленных выше испытаний (a), (b) и (c);

Испытание (a): IC<sub>50</sub> достигается в интервале дозирования 0,0005- 1 мкМ

Испытание (b): IC<sub>50</sub> достигается в интервале дозирования 0,01-10 мкМ

Испытание (c): ED<sub>50</sub> достигается в интервале дозирования 1-100 мг/кг

Так, например, для 6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино-/хиназолин а было получено значение IC<sub>50</sub>, равное 0,005 мкмоля, в испытании (a), значение IC<sub>50</sub>, равное 0,05 мкмоля, в испытании (b) и значение ED<sub>50</sub> < 5 мг/кг в испытании (c);

для 6,7-диметокси-4-/3'-трифторметиланилино/хин азоллина было получено значение IC<sub>50</sub>, равное 0,01 мкмоля, в испытании (a) и значение IC<sub>50</sub>, равное 0,3 мкмоля, в испытании (b);

для 6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина было получено значение IC<sub>50</sub>, равное 0,055 мкмоля, в испытании (a), значение IC<sub>50</sub>, равное 1 мкмолю, в испытании (b) и значение ED<sub>50</sub> < 5 мг/кг в испытании (c); для 6-ацетамидо-4-/3'-метиланилино/хиназолина было получено значение IC<sub>50</sub>, равное 0,01 мкмоля, в испытании (a) и значение IC<sub>50</sub>, равное 0,65 мкмоля, в испытании (b); для 7-/2-гидроксиэтокси/6-метокси-4-/3'-метиланил ино/ хиназолина было получено значение IC<sub>50</sub>, равное 0,005 мкмоля, в испытании (a) и значение IC<sub>50</sub>, равное 0,14 мкмоля, в испытании (b).

Как указывалось выше, соединение 4-анилино-6,7-диметоксихиназолина является известным и обладает бронхолитическими и-или гипотензивными свойствами. Нет указания на то, что другие производные хиназолина, исключенные из объема настоящего изобретения, обладают фармакологическими свойствами.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусматривается фармацевтический состав, включающий производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, указанные выше, или производное



хиназолина, выбираемое из 4-/4'-гидроксианилино-/6-метоксихиназолина, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7-метилendioксихиназолина, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7-метилendioксихиназолина, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7,8-триметоксихиназолина, 6-амино-4-/4'-аминоанилино/хиназолина и 4-анилино-6-метилхиназолина или его хлористо-водородной соли, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Этот состав может иметь форму, приемлемую для перорального введения, например, в виде таблетки или капсулы, для парентерального введения (включающего внутривенные, подкожные, внутримышечные, интраваскулярные инъекции или вливания) в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного применения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория.

Вышеуказанные составы можно изготовить известными способами с использованием обычных наполнителей.

Хиназолин обычно вводят теплокровному животному в виде унифицированной дозы, составляющей 5-5000 мг на кв. метр площади тела указанного животного, то есть примерно 0,1-100 мг/кг, и это количество обычно представляет терапевтически эффективную дозу. Унифицированная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, обычно содержит 1-250 мг активного ингредиента. Предпочтение отдается суточной дозе, составляющей 1-50 мг/кг. Однако суточная доза обычно изменяется в зависимости от состояния больного, способа введения и серьезности заболевания, подлежащего лечению. Оптимальная доза определяется лечащим врачом.

Еще одним аспектом настоящего изобретения предусматривается производное хиназолина формулы I, указанное выше, которое предназначено для лечения человека или животного лекарственными методами.

Мы установили, что соединения по настоящему изобретению и соединения, исключенные из объема настоящего изобретения, обладают противораковыми свойствами, которые являются результатом ингибирующего действия в отношении тирозинкиназы рецепторов.

В соответствии с этим аспектом настоящего изобретения предусматривается использование производного хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, указанных выше, или производного хиназолина, выбираемого из 4-/4'-гидроксианилино-/6-метоксихиназолина, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7-метилendioксихиназолина, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7,8-триметоксихиназолина, 6-амино-4-/4'-аминоанилино/хиназолина, 4-анилино-6-метилхиназолина или его хлористо-водородной соли, для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака у такого теплокровного животного, как человек.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусматривается способ достижения противоракового действия у теплокровного животного, такого как

человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества производного хиназолина, указанного выше.

Как указывалось выше, величина дозы, необходимой для предупреждения или лечения определенного ракового заболевания, будет изменяться в зависимости от состояния больного, способа выделения и серьезности заболевания. Унифицированная доза обычно составляет 1-100 мг/кг, предпочтительно 1-50 мг/кг.

Лечение ракового заболевания, рассмотренное выше, может производиться только производным хиназолина по настоящему изобретению или может дополнительно включать применение одного или нескольких других противораковых средств, которые представляют, например, митотические ингибиторы, в частности, винбластин; алкилирующие средства, в частности цис-платин, карбоплатин и циклофосфамид; антиметаболиты, в частности 5-фторурацил, цитозинарабинозид и гидроксимочевина, или один из предпочтительных антиметаболитов, рассматриваемых в заявке на Европейский патент N 239362, такой как N-{5-[N-/3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил]-N-метиламино-2-теноил}-L-глутаминовая кислота; интеркалирующие антибиотики, такие как адриамицин и блеомицин; ферменты, например, аспарагиназу; ингибиторы топоизомеразы, в частности этопозид; модификаторы биологической реакции, например интерферон; и антигормоны, например антиэстрогены, такие как "НОЛВАДЕКС" (тамоксифен), или антиандрогены, такие как "КАЗОДЕКС" 4-/4'-циано-3-/4-фторфенилсульфонил-/2-гидроксид-2-метил-3'

-/трифторметил/пропионанилид/. Совместное лечение может производиться путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных лекарственных средств, используемых для лечения. В соответствии с этим аспектом настоящего изобретения предусматривается фармацевтическое средство, включающее производное хиназолина формулы I, указанное выше, или производное хиназолина, выбираемое из 4-/4'-гидроксианилино-/6-метоксихиназолина, 4-/4'-гидроксианилино-/6,7-метилendioксихиназолина, 6-амино-4-/4'-аминоанилино/хиназолина, 4-анилино-6-метилхиназолина или его хлористо-водородной соли и 4-анилино-6,7-диметоксихиназолина или его хлористо-водородной соли, и дополнительное противораковое средство, указанное выше, для совместного лечения ракового заболевания.

Как указывалось выше, производное хиназолина по настоящему изобретению является эффективным противораковым средством, активность которого является следствием ингибирующего действия в отношении тирозинкиназы рецепторов. Считается, что производное хиназолина по настоящему изобретению обладает широким диапазоном противораковых свойств, так как тирозинкиназа рецепторов имеет непосредственное отношение ко многим

раковым заболеваниям, таким как лейкоз, рак молочной железы, легкого, толстой кишки, прямой кишки, желудка, предстательной железы, мочевого пузыря, поджелудочной железы и яичника. Таким образом, предполагается, что производное хиназолина по настоящему изобретению будет обладать противораковой активностью в отношении этих раковых заболеваний. Кроме того ожидается, что хиназолин по настоящему изобретению обладает активностью в отношении ряда лейкозов, злокачественных лимфоматозов и плотных опухолей, таких как карциномы и саркомы в таких тканях, как печень, почка, предстательная железа и поджелудочная железа.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется следующими примерами, не ограничивающими объем изобретения, в которых, если нет специального указания:

(I) выпаривания производили путем ротационного выпаривания в условиях вакуума, а обработку выполняли после удаления остаточных твердых веществ, таких как осушители, посредством фильтрования;

(II) все операции выполняли при температуре окружающей среды, то есть в интервале от 18 до 25°C, в атмосфере такого инертного газа как аргон;

(III) хроматографию на колонках (в соответствии с испарительным методом) и жидкостную хроматографию среднего давления (MPLC) выполняли на силикагеле "Мерк Кизельгель" (N 9385) или на силикагеле с обращенной фазой "Мерк ликропреп RP-18" (N 9303), представленном фирмой E. Мерк, Дарштадт, Германия;

(IV) величины выхода приведены только для иллюстрации и необязательно представляют максимальные значения;

(V) температуры плавления не корректировались и определялись с помощью прибора для автоматического измерения температуры плавления "Меттлер SP62", прибора с масляной баней или прибора с нагревательной пластиной Коффлера;

(VI) структуры конечных продуктов формулы I определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (обычно протонного) и масс-спектрометрии; величины химического сдвига для спектроскопии протонного магнитного резонанса измеряли по  $\delta$ -шкале химических сдвигов мультиплетность пиков показывали следующим образом: с., синглет; д., дублет; т., триплет; м., мультиплет;

(VII) промежуточные соединения полностью не характеризовались и их чистоту определяли с помощью тонкослойной хроматографии (TLC), анализа методом инфракрасной спектроскопии (IR) или ядерного магнитного резонанса;

(VIII) использовались следующие сокращения:

DMF N,N-диметилформамид,  
DMA N,N-диметилацетамид,  
THF тетрагидрофуран.

Пример 1.

Смесь 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (0,3 г) 3-метиланилина (0,143 г) и изoproпанола (5 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Осадок

отфильтровывали и промывали холодильным изoproпанола и простым диэтиловым эфиром. Таким образом была получена хлористо-водородная соль 6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,226 г, 51%), температура плавления 248-249°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,36(с, 3H), 3,99(с, 3H), 4,02(с, 3H), 7,13(д, 1H), 7,38(с, 1H), 7,39(т, 1H), 7,49(с, 2H), 8,34(с, 1H), 8,80(с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 61,4, H 5,4, N 12,5  
вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> • HCl: C 61,4, H 5,4; N 12,7%

4-Хлор-6,7-диметоксихиназолин,

используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Смесь 4,5-диметоксиантраниловой кислоты (19,7 г) и формамида (10 мл) перемешивали и нагревали до температуры 190°C в течение 5 часов. Эту смесь охлаждали до 80°C добавляли воду (50 мл). Полученную смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом был получен 6,7-диметоксихиназолин-4-он (3,65 г).

Смесь порции (2,06 г) материала, полученного таким образом, тионилхлорида (20 мл) и N,N-диметилформамида (1 капля) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали водой, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен целевой исходный материал (0,6 г, 27%).

Пример 2.

Выполняли процедуру, описанную в примере 1, за исключением того, что вместо 3-метиланилина использовали соответствующий анилин, а вместо 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина применяли соответствующий замещенный 4-хлорхиназолин. Таким образом в виде хлористо-водородных солей были получены соединения, описанные в таблице I, соответствие структур которых было подтверждено спектроскопией протонного магнитного резонанса и элементарным анализом.

Примечания к табл. I:

а. Для этого продукта были получены следующие результаты элементарного анализа: обнаружено: C 48,3, H 3,6, N 10,4  
вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> • HCl: C 48,4, H 3,8, N 10,6%.

и следующие данные спектра ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 4,0 (с, 3H), 4,22(с, 3H), 7,36(с, 1H), 7,5(м, 2H), 7,76(м, 1H), 8,02(м, 1H), 8,35(с, 1H), 8,66(с, 1H).

б. Для этого продукта были получены следующие результаты элементарного анализа: обнаружено: C 60,3, H 4,3, N 13,3  
вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> • 1,08 HCl: C 60,2, H 4,4, N 13,2%.

и следующие данные спектра ЯМР ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,36 (с, 3H), 6,37 (с, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,35 (т, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,78 (с, 1H).

4-Хлор-6,7-метилendioксихиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали из 4,5-метилendioксиантраниловой кислоты с помощью таких же методов, которые описаны в части примера 1, посвященной получению исходных материалов.

с. 4-Хлор-7-метоксихиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали из 4-метоксидантраниловой кислоты с помощью таких же методов, которые описаны в части примера 1, посвященной получению исходных материалов.

d. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. При охлаждении смеси до комнатной температуры не происходило выделения осадка. Эту смесь выливали в воду (50 мл) по каплям добавляли насыщенный водный раствор гидроксида аммония. Образовавшийся осадок отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом был получен

7-метоксикарбонил-4-/3'-метиланилино/хиназолин, выход которого составил 47%.

Для этого продукта были, получены следующие результаты элементного анализа: обнаружено: C 69,8, H 5,2, N 13,9  
высчитано для  $C_{17}H_{15}N_3O_2$ : C 69,6, H 5,2, N 14,3%.

и следующие характеристические данные спектра ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,36 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 6,98 (д, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,67 (м, 2H), 8,08 (м, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,70 (с, 1H).

4-Хлор-7-метоксикарбонилхиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

В соответствии с процедурой, описанной в первом абзаце той части примера 1, которая посвящена получению исходных материалов, 4-карбоксиантраниловую кислоту (14,2 г) подвергали взаимодействию с формамидом, что позволило получить 7-карбоксихиназолин-4-он (8,5 г). Смесь порции (4 г) материала, полученного таким образом, метанола (40 мл) и концентрированной серной кислоты (2 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и отделяли осадок. Таким образом был получен 7-метоксикарбонилхиназолин-4-он (5,7 г).

Смесь порции (0,5 г) материала, полученного таким образом, фосфорилхлорида (2 мл) и N,N-диметилформамида (1 капля) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученную смесь выпаривали с образованием 4-хлор-7-метоксикарбонилхиназолина, который использовали без дальнейшей очистки.

#### Пример 3

Смесь 4-хлор-6-метилхиназолина (0,5 г), 3-метиланилина (0,33 г) и изопропанола (10 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным

холодильником в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Осадок

отфильтровывали и промывали холодным изопропанолом и простым диэтиловым эфиром. Таким образом был получен 6-метил-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,61 г, 76%), температура плавления 243 - 245 °C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,38 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 7,1 - 8,0 (м, 6H), 8,77 (с, 1H), 8,88 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 67,0, H 5,5, N 14,5

высчитано для  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$ : C 67,2, H 5,6, N 14,7%.

4-Хлор-6-метилхиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Смесь 6-метилхиназолин-4-она (10 г, J. Med. Chem. 1989, 32, 847), фосфорилхлорида (12,5 мл), N,N-диметиланилина (14,25 мл) и толуола (150 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Эту смесь выливали на лед, органический слой отделяли, промывали водой, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Таким образом был получен целевой исходный материал в виде твердого вещества (10,4 г, 93%), которое использовали без дальнейшей очистки.

#### Пример 4

Смесь

7-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,106 г), этантиолата натрия (0,336 г) и N,N-диметилформамида (5 мл) перемешивали и нагревали до температуры 140 °C в течение 4 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смеси воды, метанола и трифторуксусной кислоты с объемным отношением 45: 55:0,2. Таким образом был получен 7-гидрокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,068 г, 41%), температура плавления 52 - 60 °C.

Элементный анализ:

обнаружено: C 51,6, H 3,6, N 10,3

высчитано для  $C_{15}H_{13}N_3O \cdot 1,4 CF_3CO_2H$ : C 52,0, H 3,5, N 10,2%.

#### Пример 5

В соответствии с процедурой, описанной в примере 4,

6,7-диметокси-4-/3'-хлоранилино/хиназолин подвергали взаимодействию с этантиолатом натрия, что позволило получить 6,7-дигидрокси-4-/3'-хлоранилино/хиназолин, выход которого составил 68%, температура плавления 233 - 235 °C.

Элементный анализ:

обнаружено: C 46,3, H 2,7, N 10,0

высчитано для  $C_{14}H_{10}ClN_3O_2 \cdot 1.18 CF_3CO_2H$ : C 46,6, H 2,7, N 10,0%

#### Пример 6

Выполняли процедуру, описанную в примере 1, за исключением того, что вместо 3-метиланилина использовали соответствующий анилин, а вместо 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина применяли соответствующий замещенный 4-хлорхиназолин. Таким образом в виде хлористо-водородных солей были получены соединения, описанные в таблице II,

соответствие структурных было подтверждено спектроскопией протонного магнитного резонанса и элементным анализом.

Примечания к табл. II.

а. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа: обнаружено: С 52,9, Н 4,0, N 10,6

высчитано для  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,1(CH_3)_2CHOH$ : С 53,0, Н 4,0, N 10,7%.

и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  4,0 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,73 (т, 1H), 8,09 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 11,59 (широкий синглет, 1H).

б. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа: обнаружено: С 50,3, Н 3,7, N 9,9

высчитано для  $C_{17}H_{13}F_4N_3O_2 \cdot HCl \cdot 5EtOH$ : С 50,7, Н 3,6, N 9,9% и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  4,0 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,65 (т, 1H), 8,1 - 8,25 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 11,76 (с, 1H).

с. Этот продукт, первоначально полученный в виде хлористо-водородной соли, следующим образом превращали в соответствующее свободное основание. Эту соль распределяли между этилацетатом и 1 н. водным раствором гидроксида натрия. Органическую фазу промывали рассолом, сушили  $(MgSO_4)$  и выпаривали. Образовавшийся материал растирали в порошок под слоем этилацетата. Таким образом было получено целевое свободное основание, температура плавления 227 - 230 °С.

Спектр ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  3,94 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 7,16 - 7,25 (м, 3H), 7,7 - 7,8 (м, 3H), 8,40 (с, 1H), 9,5 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 64,1, Н 4,7, N 13,8

высчитано для  $C_{16}H_{14}FN_3O_2$ : С 64,2, Н 4,7, N 14,0%.

д. К реакционной смеси добавляли два эквивалента триэтиламина, а затем производили ее нагрев до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу сушили  $(MgSO_4)$  и выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из изопропанола с образованием целевого продукта.

е. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа: обнаружено: С 70,7, Н 6,3, N 14,3

Высчитано для  $C_{17}H_{17}N_3 \cdot 0,7HCl$ : С 70,7, Н 6,15, N 14,5% и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_2SOCD_3)$  2,36 (с, 3H), 2,5 (с, 6H), 7,1 - 7,7 (м, 5H), 8,56 (с, 1H), 8,77 (с, 1H).

4-Хлор-6,7-диметилхиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали из 4,5-диметилантрапиловой кислоты (Acta Chemica Scand., 1967, 21, 983) в соответствии с методами, описанными в той части примера 1, которая посвящена получению исходных материалов.

ф. Для этого продукта были получены

следующие результаты элементного анализа:

обнаружено: С 58,2, Н 5,9, N 10,6

высчитано для

$C_{16}H_{14}ClN_3 \cdot 1,3HCl \cdot 0,8/CH_3)_2CHOH$ : С 58,2, Н 5,8, N 11,0% и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  2,5 (с, 6H), 7,37 (м, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,96 (т, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,92 (с, 1H), 11,5 (широкий синглет, 1H).

г. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа: обнаружено: С 41,4, Н 3,4, N 9,1

высчитано для  $C_{16}H_{13}BrN_3 \cdot HCl \cdot 1,1 H_2O$ : С 41,4, Н 3,5, N 9,1% и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  2,38 (с, 3H), 7,18 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,10 (д, 1H), 11,7 (с, 1H).

4-Хлор-6-дибромметилхиназолин,

используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Смесь 4-хлор-6-метилхиназолина (7,3 г) (полученного в результате взаимодействия 6-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (заявка на Европейский патент N 86304148.9) с тионилхлоридом), N-бромсукцинимидом (7,32 г), дибензоилпероксида (0,1 г) и тетрахлорметана (200 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом по очереди были получены 4-хлор-6-дибромметилхиназолин (0,5 г) и 6-бромметил-4-хлорхиназолин (4 г).

Пример 7

Формиат аммония (3,6 г) добавляли к перемешанной смеси 4-/3'-метиланилино-/7-нитрохиназолина (4 г), катализатора, представляющего 10% палладированный уголь (0,4 г), и этанола, после чего полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Эту смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали. Остаток распределяли между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу сушили  $(MgSO_4)$  и выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Таким образом был получен 7-амино-4-/3'-метиланилино-/хиназолин (3,39 г), температура плавления 196-197 °С.

Спектр ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  2,32 (с, 3H), 5,96 (широкий синглет, 2H), 6,7-6,9 (м, 3H), 7,23 (т, 1H), 7,6 (м, 2H), 8,21 (д, 1H), 8,38 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 69,1, Н 6,8, N 19,0

высчитано для  $C_{15}H_{14}N_4 \cdot C_2H_5OH$ : С 69,1, Н 6,8, N 18,9%.

4-/3'-метиланилино-/7-нитрохиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

В соответствии с процедурой, описанной в той части примера 1, которая посвящена получению исходных материалов, 4-нитроантрапиловую кислоту превращали в 4-хлор-7-нитрохиназолин. Выполняли процедуру, описанную в примере 1, за исключением того, что реагенты

перемешивали вместе при температуре окружающей среды в течение 20 минут, 4-хлор-7-нитрохиназолин подвергали взаимодействию с 3-метиланилином, что позволило получить 4-/3'-метиланилино-/7-нитрохиназолин.

#### Пример 8

В соответствии с процедурой, описанной в примере 7, производили восстановление 4-/3'-метиланилино-/6-нитрохиназолина с образованием

6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина, выход которого составил 43%, температура плавления 205-206°C.

Спектр ЯМР ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,32 (с, 3H), 5,6 (широкий синглет, 2H), 6,8 (д, 1H), 7,2-7,7 (м, 6H), 8,34 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 71,7, H 5,7, N 22,4

высчитано для  $C_{15}H_{14}N_4$ : C 72,0, H 5,6, N 22,4%.

4-/3'-метиланилино-/6-нитрохиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

В соответствии с процедурой, описанной в первом абзаце той части примера 1, которая посвящена получению исходных материалов, 5-нитроантралиловую кислоту подвергали взаимодействию с формамидом, что позволило получить 6-нитрохиназолин-4-он, выход которого составил 82%, температура плавления 268-271°C.

Смесь 6-нитрохиназолин-4-она (10 г), пентахлорида фосфора (16,4 г) и фосфорилхлорида (20 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли гексан (700 мл). Эту смесь выстаивали при 0 °C в течение 16 часов. Осадок отделяли и распределяли между хлороформом (700 мл) и водой (550 мл). Водный слой подщелачивали добавлением 2 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом (2x200 мл). Соединенные органические растворы сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Таким образом был получен 4-хлор-6-нитрохиназолин (1,6 г), который использовали без дальнейшей очистки.

К смеси 4-хлор-6-нитрохиназолина (0,25 г) и изопропанола (5 мл) добавляли 3-метиланилин (0,139 г), после чего полученную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Эту смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей гексана и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом было получено масло, которое затвердевало при растирании под слоем смеси простого диэтилового эфира и изопропанола. В результате был получен 4-/3'-метиланилино-/6-нитрохиназолин (0,09 г, 26%), температура плавления 248-249°C.

Масс-спектр: (P+1) m/e 281.

Элементный анализ:

обнаружено: C 64,0, H 4,5, N 18,6

высчитано для

$C_{15}H_{12}N_4O_2$ : 0,25/ $CH_3/2CHON$ : C 64,1, H 4,8, N 18,9%.

#### Пример 9

В соответствии с процедурой, описанной в примере 7, производили восстановление 4-/3'-хлоранилино-/6-нитрохиназолина, что позволило получить

6-амино-4-/3'-хлоранилино/хиназолин, выход которого составил 18% температура плавления >150°C (разлагается).

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 7,27 (м, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,97 (т, 1H), 8,60 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 56,4, H 4,5, N 18,4

высчитано для

$C_{14}H_{11}ClN_4 \cdot 0,5HCl \cdot 0,5H_2O$ : C 56,4, H 4,2, N 18,8%.

4-/3'-Хлоранилино-/6-нитрохиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Триэтиламин (2,53 г) и 3-хлоранилин (3,35 г) по очереди добавляли к перемешанной смеси 4-хлор-6-нитрохиназолина (5 г) и изопропанола (40 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до температуры 80°C в течение 1 часа. Эту смесь охлаждали до температуры окружающей среды, осадок отделяли и промывали простым диэтиловым эфиром. Таким образом был получен целевой исходный материал (5,09 г). Температура плавления 272-274°C.

#### Пример 10

В соответствии с процедурой, описанной в примере 7, производили восстановление 6-нитро-4-/3'-трифтометиланилино/хиназолин а, что позволило получить 6-амино-4-/3'-трифтометиланилино/хиназолин, выход которого составил 38%, температура плавления 190-192°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 5,7 (широкий синглет, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,6 (м, 2H), 8,23 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,42 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 57,4, H 3,6, N 17,6

высчитано для  $C_{15}H_{11}F_3N_4 \cdot 0,5H_2O$ : C 57,5, H 3,8, N 17,9%.

6-Нитро-4-/3'-трифтометиланилино/хиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Триэтиламин (3,46 г) и 3-трифтометиланилин (3,46 г) по очереди добавляли к перемешанной смеси 4-хлор-6-нитрохиназолина (4,5 г) и изопропанола (30 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Эту смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен целевой исходный материал (1,76 г), температура плавления 206-207°C.

#### Пример 11

Уксусный ангидрид (0,204 г) добавляли к перемешанному раствору 6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,5 г) в N,N-диметилацетамиде (5 мл), после чего эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток

перекристаллизовывали смеси изопропанола, ацетона и воды с соотношением 4:1:2. Таким образом был получен 6-ацетиамидо-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,413 г).

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) 2,12 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 6,93 (д, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,6 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,84 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 9,68 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 69,6, Н 5,5, N 19,1

высчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ : С 69,8, Н 5,5, N 19,2%.

#### Пример 12

В соответствии с процедурой, описанной в примере 11, 6-амино-4-/3'-хлоранилино/хиназолин подвергали взаимодействию с уксусным ангидридом, что позволило получить 6-ацетиамидо-4-/3'-хлоранилино/хиназолин, выход которого составил 50%, температура плавления 260-262°C.

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) 2,13 (с, 3H), 7,13 (м, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,8 (м, 3H), 8,03 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 9,87 (широкий синглет, 1H), 10,24 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 61,2, Н 4,1, N 18,0

высчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$ : С 61,4, Н 4,2, N 17,9%.

#### Пример 13

2-Метоксиацетилхлорид (0,094 г) добавляли к перемешанному раствору 7-амино-4-/3'-метиланилино-/хиназолина (0,206 г) в N,N-диметилацетамиде (4 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до 100°C в течение 1 часа. Эту смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и выливали в смесь метиленхлорида и воды. Смесь подщелачивали до pH 9, добавляя разбавленный водный раствор гидроксида натрия. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента сначала смеси метиленхлорида и этанола с соотношением 100:1, а затем смесей метиленхлорида и этанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 7-/2-метоксиацетиамидо-/4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,085 г), температура плавления 222°C.

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) 2,34 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 4,08 (с, 2H), 6,9 - 7,9 (м, 4H), 8,21 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,6 (с, 1H), 10,2 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 66,6, Н 5,6, N 17,0

высчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ : С 66,7, Н 5,6, N 17,3%

#### Пример 14

В соответствии с процедурой, описанной в примере 13, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, а не нагревали до 100°C, 6-амино-4-/3'-хлоранилино/хиназолин подвергали взаимодействию с 2-метоксиацетилхлоридом, что позволило получить 6-/2-метоксиацетиамидо-/4-/3'-хлоранилино/хин

азолин, выход которого составил 41%, температура плавления 177 - 180°C.

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) 3,44 (с, 3H), 4,09 (с, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,8 (м, 2H), 8,0 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 9,9 (с, 1H), 10,05 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 59,7, Н 4,4, N 16,2

высчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ : С 59,6, Н 4,4, N 16,3%.

#### Пример 15

Бензолсульфонилхлорид (0,158 г) добавляли к перемешанной смеси 7-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,2 г), триэтиламина (0,181 г) и метиленхлорида (10 мл), предварительно охлажденной до 3°C. Полученную смесь оставляли для нагревания до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Эту смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен

7-бензолсульфонамидо-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,05 г), температура плавления 180 - 185°C (разлагается).

Элементный анализ:

обнаружено: С 61,5, Н 4,8, N 13,4

высчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : С 61,7, Н 4,4, N 13,7%

#### Пример 16

2-Бромэтанол (0,109 г) добавляли к смеси 7-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,2 г), карбоната калия (0,218 г) и N,N-диметилацетамида (6 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до 110°C в течение 1 часа. Периодически добавляли остальные порции 2-бромэтанола (3x0,109 г), после чего смесь нагревали до 10°C в течение 5 ч. Эту смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этанола с возрастающей полярностью. Полученный таким образом продукт подвергали дальнейшей очистке посредством хроматографии на колонках с обращенной фазой при использовании в качестве элюента сначала смеси метанола, воды и трифторуксусной кислоты с соотношением 25:75:0,2, а затем смеси таких же растворителей с отношением 50:50:0,2. Таким образом был получен

7-/2-гидроксиэтиламино-/4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,027 г).

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) 2,36 (с, 3H), 3,77 (т, 2H), 4,34 (т, 2H), 6,8 - 7,5 (м, 7H), 8,37 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 10,79 (с, 1H).

#### Пример 17

В соответствии с процедурой, описанной в примере 16,

6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолин подвергали взаимодействию с 2-бромметилметиловым эфиром, что позволило получить 6-/2-метоксиэтиламино-/4-/3'-метиланилино/хиназолин, выход которого составил 20%, температура плавления 163 - 167°C.

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) 2,39 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,44 (т, 2H), 3,63 (т, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,4 - 7,7 (м, 6H), 8,6 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 56,4, Н 5,0, N 13,1  
высчитано для  $C_{18}H_{20}N_4O \cdot CF_3CO_2H$ : С  
56,8, Н 5,0, N 13,3%

#### Пример 18

В соответствии с процедурой, описанной в примере 7, производили восстановление 7-/3-диметиламинопропиламино-/4-/3'-метиланилино-/6-нитрохиназолина, что позволило получить 6-амино-7-/3-диметиламинопропиламино-/4-/3'-метиланилино/хиназолин, выход которого составил 56%, температура плавления 60 - 66 °С.

Спектр ЯМР ( $CD_3SOCD_3$ ) 1,84 (м, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,31 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,81 (д, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 8,24 (с, 1H).

#### Элементный анализ:

обнаружено: С 66,5, Н 7,6, N 22,8  
высчитано для  $C_{20}H_{26}N_6O \cdot 0,66 H_2O$ : С  
66,3, Н 7,6, N 23,2%.

7-/3-Диметиламинопропиламино-/4-/3'-метиланилино-/6- нитрохиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Смесь 4-хлорантралиновой кислоты (17,2 г) и формамида (10 мл) перемешивали и нагревали до 130°C в течение 45 минут и до 175°C в течение 75 минут. Полученную смесь охлаждали до 100°C и добавляли 2/2-этоксизетокси/этанол (50 мл). Образовавшийся раствор выливали в смесь (250 мл) воды со льдом. Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом был получен 7-хлорхиназолин-4-он (15,3 г, 85%).

Порцию (6 г) полученного таким образом материала добавляли частями к перемешанной смеси концентрированной серной кислоты (12 мл) и дымящей азотной кислоты (12 мл). Полученную смесь нагревали до 110°C в течение 30 минут. Эту смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали на лед. Твердое вещество отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом был получен 7-хлор-6-нитрохиназолин-4-он (6,89 г, 92%).

Смесь порции (4 г) полученного таким образом материала, тионилхлорида (30 мл), фосфорилхлорида (5 мл) и N,N-диметилформамида (10 капель) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Полученную смесь выпаривали. Смесь образовавшегося остатка, 3'-метиланилина (1,89 г) и изопропанола (25 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученную смесь фильтровали, твердое вещество промывали изопропанолом и простым диэтиловым эфиром. Таким образом был получен

7-хлор-4-/3'-метиланилино-/6-нитрохиназолин (3,74 г, 67%), температура плавления 271 - 274°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,37 (с, 3H), 7,13 (д, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,57 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 9,72 (с, 1H).

3-Диметиламинопропиламин (2,44 г) добавляли к перемешанному раствору порции (0,75 г) полученного таким образом материала в N,N-диметилацетамида (20 мл). Эту смесь

нагревали до 70°C в течение 1 часа и до 90 °С в течение еще одного часа. Полученную смесь выпаривали. Остаток растирали под водой с образованием твердого вещества. Твердое вещество растворяли в горячем метаноле. Добавляли воду и охлаждали раствор. Образовавшийся остаток отделяли и сушили. Таким образом был получен 7-/3-диметиламинопропиламино-/4-/3'-метиланилино-/6-нитрохиназолин (0,47 г, 52%), температура плавления 112 - 118°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 1,61 (м, 2H), 2,2 - 2,3 (3 синглета, 9H), 2,39 (т, 2H), 3,39 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 8,36 (т, 1H), 8,42 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 10,07 (широкий синглет, 1H).

#### Пример 19

#### Смесь

6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (4 г), этантиопата натрия (9,8 г) и N,N-диметилформамида (100 мл) перемешивали и нагревали до 80°C в течение 6 часов. Полученную смесь охлаждали и выливали в смесь этилацетата с водой. Эту смесь подкисляли до pH 7, добавляли разбавленный водный раствор хлористо-водородной кислоты. Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Полученное масло растирали под слоем простого диэтилового эфира с образованием твердого вещества. Таким образом был получен 7-гидрокси-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (1,02 г), температура плавления 139 - 149°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,35 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 6,90 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,5 - 7,7 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 9,34 (широкий синглет, 1H).

#### Элементный анализ:

обнаружено: С 66,5, Н 5,7, N 13,7  
высчитано для  $C_{16}H_{15}N_3O_2 \cdot 0,15 Et_2O \cdot 0,5 H_2O$ : С 66,3, Н 5,5, N 14,0.

#### Пример 20

#### Смесь

6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (4 г), этантиопата натрия (9,8 г) и N,N-диметилформамида (100 мл) перемешивали и нагревали до 80°C в течение 3 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли до pH 4, добавляя ледяную уксусную кислоту. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 6-гидрокси-7-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,3 г), температура плавления 265 - 267°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,32 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 6,90 (м, 1H), 7,15 - 7,30 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 9,24 (широкий синглет, 1H), 9,53 (широкий синглет, 1H).

#### Элементный анализ:

обнаружено: С 65,2, Н 5,2, N 14,0  
высчитано для  $C_{16}H_{15}N_3O_2 \cdot 0,67 H_2O$ : С

65,5, Н 5,6, N 14,3%

#### Пример 21

Этилбромацетат (0,033 г) по каплям добавляли к перемешанной смеси 7-гидрокси-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназола (0,05 г), карбоната калия (0,074 г) и N,N-диметилформамида (1 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен

7-/этоксикарбонилметокси/-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,051 г), температура плавления 165 - 168°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 1,24 (т, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,99 (кв., 2H), 4,33 (с, 2H), 6,9 - 7,9 (м, 6H), 8,43 (с, 1H), 9,40 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 64,8, Н 5,9, N 10,9  
высчитано для  $C_{20}H_{21}N_3O_4 \cdot 0,2 H_2O$ : С 64,7, Н 5,8, N 11,3%.

#### Пример 22

Выполняли процедуру, описанную в примере 21, за исключением того, что вместо этилбромацетата использовали 2-йодацетамид. Таким образом был получен 7-/карбамоилметокси/-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин, выход которого составил 91%, температура плавления 214 - 222°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,35 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 4,65 (с, 2H), 6,9 - 7,9 (м, 6H), 8,45 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 47,8, Н 4,9, N 11,9  
высчитано для  $C_{18}H_{18}N_4O_3 \cdot 0,1 H_2O$ : С 47,5, Н 4,8, N 12,3%

#### Пример 23

Смесь

7-гидрокси-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,556 г), 2-бромэтанол (0,153 г), карбоната калия (0,819 г) и N,N-диметилформамида (10 мл) перемешивали и нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей этилацетата и метанола с соотношением 19 : 1. Полученный продукт подвергли дальнейшей очистке посредством хроматографии с обращенной фазой с использованием в качестве элюента смеси этанола, воды и трифторуксусной кислоты с соотношением 50 : 50 : 0,2. Таким образом был получен

7-/2-гидроксиэтокси/-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,154 г), температура плавления 122 - 124°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,35 (м, 3H), 3,81 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 4,17 (т, 2H), 6,9 - 7,9 (м, 6H), 8,45 (с, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 52,9 Н 4,9, N 8,7  
высчитано для  $C_{18}H_{19}N_3O_3 \cdot 1,1 CF_3CO_2H \cdot 0,5 H_2O$ : С 52,7, Н 4,6, N 9,1%

#### Пример 24

Выполняли процедуру, описанную в примере 21, за исключением того, что вместо этилбромацетата использовали 2-бромэтилметилловый эфир и реакционную

смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Таким образом был получен 6-метокси-7-/2-метоксиэтокси/-4-/3'-метиланилино/хиназолин в виде бесцветного масла. Полученное масло растворяли в этилацетате (2 мл) и добавляли насыщенный раствор хлороводорода в простом этиловом эфире. Таким образом была получена хлористо-водородная соль целевого продукта, выход которого составил 73%, температура плавления 211 - 227°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,35 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,78 (кв., 2H), 4,01 (с., 3H), 4,31 (с., 2H), 6,9 - 7,6 (м., 5H), 8,23 (с., 1H), 8,75 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 61,2, Н 6,0, N 10,9  
высчитано для  $C_{19}H_{21}N_3O_3 \cdot 0,9 HCl$ : С 61,2, Н 5,9, N 11,3%

#### Пример 25

Смесь

7-/этоксикарбонилметокси/-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,262 г), 2 н. водного раствора гидроксида натрия (2 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Полученную смесь подкисляли путем добавления 2 н. водного раствора хлористо-водородной кислоты, после чего кислотность уменьшали при pH 6, добавляя водный раствор гидроксида аммония. Осадок отделяли и сушили. Таким образом был получен

7-/карбоксиметокси/-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,159 г), температура плавления 215 - 222°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,34 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,33 (с., 2H), 6,9 - 7,9 (м., 6H), 8,41 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 53,5, Н 5,0, N 10,5  
высчитано для  $C_{18}H_{16}NaN_3O_4 \cdot 2,3 H_2O$ : С 53,6, Н 5,1, N 10,4%

#### Пример 26

Смесь 7-/2-гидроксиэтокси/-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,23 г), N,N-диметилформамида (1 капля) и тионилхлорида (5 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученную смесь выпаривали.

Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл), после чего раствор насыщали газообразным диметиламином. Полученный раствор перемешивали и нагревали до 100°C в течение 3 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с обращенной фазой, используя в качестве элюента смеси метанола, воды и трифторуксусной кислоты с соотношением 50:50: 0,2. Таким образом был получен 7-/2-диметиламиноэтокси/-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,24 г), температура плавления 97 - 100°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,37 (с., 3H), 2,93 (с., 6H), 3,66 (т., 2H), 3,98 (с., 3H), 4,57 (т., 2H), 7,1 - 8,2 (м., 6H), 7,78 (с., 1H), 10,82 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 46,4 Н 4,2, N 8,8%  
высчитано для  $C_{20}H_{24}N_4O_2 \cdot 2,6 CF_3CO_2H$ : С 46,6, Н 4,1, N 8,6%.



## Пример 27

2-Йодэтанол (0,327 мл) добавляли к смеси 6,7-дигидрокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин а (0,534 г), карбоната калия (1,1 г) и N,N-диметилацетамида (10 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Эту смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с обращенной фазой, используя в качестве элюента смесь метанола, воды и трифторуксусной кислоты с соотношением 50:50:0,2. Таким образом был получен 6,7-ди-/2-гидроксиэтокси-/4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,049 г), температура плавления 96 - 102°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,37 (с., 3H), 3,85 (м., 4H), 4,23 (м., 4H), 7,05 - 7,55 (м., 5H), 8,06 (с., 1H), 8,76 (с., 1H), 10,78 (широкий синглет, 1H).

## Элементный анализ:

обнаружено: C 49,2, H 4,5, N 7,9

высчитано для C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> • 1,6

CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H: C 49,5, H 4,2, N 7,8%.

6,7-Дигидрокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали с достижением 77% выхода из

6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина в соответствии с процедурой, описанной в примере 4.

## Пример 28

## Раствор

6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хиназолина в N,N-диметилформамиде (3 мл) насыщали газообразным диметиламином, после чего образовавшийся раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с соотношением 17 : 3. Образовавшееся твердое вещество (0,308 г) подвергали дальнейшей очистке с помощью хроматографии на колонках с обращенной фазой, используя в качестве элюента смесь воды, метанола и трифторуксусной кислоты с соотношением 3:2:0,01. Таким образом был получен

6-диметиламинометил-4-/3'-метиланилино/хинолин (0,172 г), температура плавления 174 - 177°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,35 (с., 3H), 2,85 (с., 6H), 4,47 (с., 2H), 7,0 - 8,1 (м., 6H), 8,66 (д., 1H), 8,85 (с., 1H).

## Элементный анализ:

обнаружено: C 49,2, H 4,2, N 10,4

высчитано для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub> • 2,25 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H:

C 49,2, H 4,1, N 10,2%

## Пример 29

В соответствии с процедурой, описанной в примере 28, 6-бромметил-4-хлорхинолин подвергали взаимодействию с 3-метиланилином, после чего образовавшийся продукт подвергали взаимодействию с пиперазином. Таким образом был получен 4-/3'-метиланилино/-6-/пиперазин-1-илметил/хинолин, выход которого составил 45%, температура плавления 175 - 178°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,38 (с., 3H), 2,73 (м., 4H), 3,17 (м., 4H), 3,86 (с., 2H), 7,1-8,1 (м., 6H), 8,66 (д., 1H), 8,90 (с., 1H).

## Элементный анализ:

обнаружено: C 43,0, H 3,7, N 9,0

высчитано для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub> • 3,9CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H:

C 42,0, H 3,5, N 9,0

## Пример 30.

В соответствии с процедурой, описанной в примере 28, 6-бромметил-4-хлорхинолин (0,5 г) подвергали взаимодействию с 3-метиланилином (0,204 г). Смесь образовавшегося продукта и натриевой соли 2-меркаптоэтанола (полученной в результате взаимодействия 2-меркаптоэтанола (0,38 г) с гидридом натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,17 г) в N,N-диметилацетамиде (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Эту смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с обращенной фазой, используя в качестве элюента смесь метанола, воды и трифторуксусной кислоты с соотношением 11:9:0,04. Таким образом был получен 6-/2-гидроксиэтилтиометил-/4-/3'-метиланилин о/хинолин (0,38 г), температура плавления 93 - 94°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,37 (с., 3H), 2,52 (м., 2H), 3,56 (м., 2H), 3,98 (с., 2H), 7,1 - 8,1 (м., 6H), 8,60 (д., 1H), 8,84 (с., 1H).

## Элементный анализ:

обнаружено: C 54,1, H 4,5, N 9,3

высчитано для

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> OS • 1,1CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H: C 53,8, H 4,5, N 9,3%.

## Пример 31

## Смесь

7-метоксикарбонил-4-/3'-метиланилино/хинолина (1,3 г) и 2 н. водного раствора гидроксида натрия (10 мл) перемешивали и нагревали до 40°C в течение 4 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и подкисляли до pH 6, добавляя ледяную уксусную кислоту. Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом был получен

7-карбоксо-4-/3'-метиланилино/хинолин

(1,16 г), температура плавления > 280°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,36 (с., 3H), 6,98 (д., 1H), 7,29 (т., 1H), 7,66 (м., 2H), 8,18 (м., 1H), 8,28 (д., 1H), 8,64 (с., 1H), 8,66 (д., 1H), 9,88 (с., 1H).

## Элементный анализ:

обнаружено: C 67,3, H 4,8, N 14,8

высчитано для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> • 0,3 H<sub>2</sub>O: C

67,3, H 4,8, N 14,7%

## Пример 32.

Этилхлорформиат (0,146 г) и триэтиламин (0,162 г) по очереди добавляли к перемешанной смеси 7-карбоксо-4-/3'-метиланилино/хинолина (0,3 г) и тетрагидрофурана (5 мл). Эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Добавляли борогидрид натрия (0,123 г) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Полученную смесь подкисляли, добавляли 2 н. водный раствор хлористо-водородной кислоты, и выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Водную фазу подщелачивали до pH 9 путем добавления насыщенного водного раствора гидроксида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и

выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 7-гидроксиметил-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,125 г), температура плавления 175 - 177 °C.

Спектр ЯМР ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,35 (с., 3H), 4,70 (д., 2H), 5,45 (т., 1H), 6,96 (д., 1H), 7,2 - 7,7 (м., 5H), 8,50 (с., 1H), 8,57 (с., 1H), 9,64 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 72,2, H 5,8, N 15,8

высчитано для  $C_{16}H_{15}N_3O$ : C 72,4, H 5,7, N 15,8%

Пример 33

В соответствии с процедурой, описанной в примере 11,

6-амино-4-/3'-трифторметиланилино/хиназолин подвергали взаимодействию с уксусным ангидридом, что позволило получить 6-ацетамидо-4-/3'-трифторметиланилино/хиназолин, выход которого составил 87%, в виде твердого вещества.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,14 (с., 3H), 7,45 (д., 1H), 7,64 (т., 1H), 7,78 (д., 1H), 7,87 (м., 1H), 8,18 (д., 1H), 8,26 (с., 1H), 8,60 (с., 1H), 8,73 (д., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 58,7, H 3,9, N 16,1

высчитано для  $C_{17}H_{13}F_3N_4O$ : C 59,0, H 3,8, N 16,5%.

Пример 34.

В соответствии с процедурой, описанной в примере 1, соответствующий замещенный 4-хлорхиназолин подвергали взаимодействию с соответствующим анилином, что позволило получить в виде хлористо-водородных солей соединения, приведенные в таблице III, соответствие структур которых было подтверждено спектроскопией протонного магнитного резонанса и элементарным анализом.

Примечания к табл. III:

а. Для этого продукта были получены следующие результаты элементарного анализа:

обнаружено: C 63,1, H 5,2, N 13,5

высчитано для  $C_{16}H_{15}N_3O \cdot 1,1 HCl$ : C 62,9, H 5,3, N 13,8%

и следующие характеристические данные спектра ЯМР ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,37 (с., 3H), 4,01 (с., 3H), 7,16 (д., 1H), 7,38 (м., 1H), 7,52 (с., 2H), 7,73 (м., 1H), 7,94 (д., 1H), 8,43 (д., 1H), 8,84 (с., 1H), 11,63 (с., 1H).

4-Хлор-6-метоксихиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали из 5-метоксиантралиновой кислоты в соответствии с процедурами, описанными в части примера 1, посвященной получению исходных материалов.

5-Метоксиантралиновую кислоту, используемую в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Смесь 5-хлор-2-нитробензойной кислоты (60,5 г) и тионилхлорида (113 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Полученную смесь выпаривали. Образовавшееся вещество добавляли к раствору, полученному путем добавления натрия (15,2 г) к метанолу (250 мл). Эту

смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь выпаривали, а остаток распределяли этилацетатом и водой. Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен метил-5-метокси-2-нитробензоат в виде масла (22,5 г).

Смесь полученного таким образом материала, катализатора, представляющего 10% палладированный уголь (2,1 г), этанола (200 мл) и формиата аммония (25,2 г) перемешивали и нагревали до 70°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали. Остаток распределяли между метиленхлоридом и разбавленным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали с образованием метил-2-амино-5-метоксибензоата (15,2 г).

Смесь полученного таким образом материала, 2 н. водного раствора гидроксида натрия (150 мл) и 1,4-диоксана (50 мл) перемешивали и нагревали до 40°C в течение 3 часов. Выпаривали в целом весь 1,4-диоксан, водный остаток подкисляли до pH 4 путем добавления концентрированной хлористо-водородной кислоты и экстрагировали раствор этилацетатом. Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали с образованием 5-метоксиантралиновой кислоты (14,1 г).

б. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Для этого продукта были получены следующие результаты элементарного анализа:

обнаружено: C 55,4, H 4,0, N 12,8

высчитано для  $C_{15}H_{12}ClN_3O \cdot 1,1 HCl$ : C 55,2, H 4,0, N 12,9%

и следующие характеристические данные спектра ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 4,02 (с., 3H), 7,37 (м., 1H), 7,53 (м., 1H), 7,67 (м., 2H), 7,95 (м., 2H), 8,51 (д., 1H), 8,91 (с., 1H), 11,62 (с., 1H).

с. В качестве необходимого хиназолина использовали 6-ацетокси-4-хлорхиназолин и реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Для этого продукта были получены следующие результаты

элементарного анализа:

обнаружено: C 58,6, H 5,3, N 13,4

высчитано для  $C_{15}H_{13}N_3O \cdot 1HCl \cdot 1H_2O$ : C 58,9, H 5,2, N 13,7%.

и следующие характеристические данные спектра ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,36 (с., 3H), 7,14 (д., 1H), 7,36 (т., 1H), 7,41 (д., 1H), 7,41 (д., 2H), 7,72 (м., 1H), 7,90 (д., 1H), 8,07 (д., 1H), 8,78 (с., 1H), 10,42 (с., 1H), 11,22 (с., 1H).

6-Ацетокси-4-хлорхиназолин,

используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

В соответствии с процедурой, описанной в части примера 1, посвященной получению исходных материалов, 5-гидроксиантралиновую кислоту превращали в 6-гидросихиназолин-4-он. К смеси 6-гидросихиназолин-4-она (2 г),

триэтиламина (1,37 г) и N,N-диметилформамида (60 мл) по каплям добавляли уксусный ангидрид (1,38 г). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Эту смесь выпаривали с образованием 6-ацетоксихиназолин-4-она, который подвергали взаимодействию с тионилхлоридом в соответствии с процедурой, описанной в части примера 1, посвященной получению исходных материалов.

d. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа:

обнаружено: C 54,1, H 3,7, N 11,7  
высчитано для  $C_{16}H_{12}F_3N_3O \cdot 1HCl$ : C 54,0, H 3,7, N 11,8%

и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  2,37(с., 3H), 7,17(с., 1H), 7,38(т., 1H), 7,51(д., 2H), 8,07(м., 2H), 8,91(м., 2H), 11,45(с., 1H).

4-Хлор-6-трифторметоксихиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали из 5-трифторметоксиантраиловой кислоты в соответствии с процедурами, описанными в части примера 1, посвященной получению исходных материалов.

e. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа:

обнаружено: C 51,7, H 3,7, N 11,1  
высчитано для  $C_{16}H_{13}ClFN_3O_2 \cdot 1HCl$ : C 51,9, H 3,8, N 11,4%

и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  4,01(с., 3H), 4,04(с., 3H), 7,45(с., 1H), 7,59(т., 1H), 7,84(м., 1H), 8,1(м., 1H), 8,51(с., 1H), 8,93(с., 1H), 11,74(с., 1H).

f. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Для этого продукта были получены следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  4,04(с., 3H), 4,08(с., 3H), 7,35(с., 1H), 7,91(с., 1H), 8,03(д., 1H), 8,18(м., 1H), 8,47(д., 1H), 8,74(с., 1H), 9,93(с., 1H).

g. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа:

обнаружено: C 49,7, H 3,7, N 11,0  
высчитано для  $C_{16}H_{13}Cl_2N_3O_2 \cdot 1HCl$ : C 49,7, H 3,65, N 10,9%

и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  4,01(с., 3H), 4,04(с., 3H), 7,36(с., 1H), 7,74(м., 1H), 7,83(м., 1H), 8,17(д., 1H), 8,38(с., 1H), 8,19(с., 1H), 11,55(с., 1H).

h. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Для этого продукта были получены следующие данные элементного анализа:

обнаружено: C 53,1, H 4,2, N 15,3  
высчитано для  $C_{16}H_{14}N_4O_4 \cdot 1HCl$ : C 53,0, H 4,2, N 15,4% и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  4,0(с., 3H), 4,04(с., 3H), 7,37(с., 1H), 7,75(т., 1H), 8,11(м., 1H),

8,40(с., 1H), 8,74(м., 1H), 8,88(с., 1H), 11,58(с., 1H).

i. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа:

обнаружено: C 59,1, H 5,0, N 12,7  
высчитано для  $C_{16}H_{15}N_3O_2 \cdot 1HCl \cdot 0,35H_2O$ : C 59,3, H 5,2, N 13,0%

и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  3,99(с., 3H), 4,02(с., 3H), 7,1-7,6(м., 4H), 7,68-7,75(м., 2H), 8,43(с., 1H), 8,80(с., 1H).

j. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа:

обнаружено: C 48,3, H 3,5, N 13,5  
высчитано для  $C_{16}H_{13}ClN_4O_4 \cdot 1HCl$ : C 48,4, H 3,5, N 14,1%

и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  4,01(с., 3H), 4,05(с., 3H), 7,34(с., 1H), 7,86(д., 1H), 7,88(д., 1H), 8,23(м., 1H), 8,48(с., 1H), 8,64(д., 1H), 8,94(с., 1H), 11,87(с., 1H).

k. Для этого продукта были получены следующие результаты элементного анализа:

обнаружено: C 50,7, H 3,4, N 14,2  
высчитано для  $C_{16}H_{13}FN_4O_4 \cdot 1HCl$ : C 50,5, H 3,7, N 14,7%

и следующие характеристические данные спектра ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  4,0(с., 3H), 4,04(с., 3H), 7,40(с., 1H), 7,71(м., 1H), 8,29(м., 1H), 8,50(с., 1H), 8,65(м., 1H), 8,92(с., 1H), 11,9(широкий синглет, 1H).

Пример 35

3-Метиланилин (0,123 г) по каплям добавляли к перемешанному раствору 6-бромметил-4-хлорхиназолина (0,3 г) в N,N-диметилформамида (3 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Добавляли простой диэтиловый эфир (10 мл) и отделяли осадок. Таким образом был получен

6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хиназолин, выход которого составил 32%, температура плавления > 260°C (разлагается).

Спектр ЯМР:  $(CD_3SOCD_3)$  2,37(с., 3H), 4,98(с., 2H), 7,17(д., 1H), 7,39(т., 1H), 7,53(м., 2H), 7,95(д., 1H), 8,15(м., 1H), 8,93(с., 1H), 8,96(д., 1H), 11,59(широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

Обнаружено: C 56,5, H 4,6, N 12,3  
высчитано для  $C_{16}H_{14}BrN_3 \cdot 0,25HCl$ : C 56,9, H 4,3, N 12,4%.

6-Бромметил-4-хлорхиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали так, как описано в примечании g к таблице II примера 6.

Пример 36

В соответствии с процедурой, описанной в примере 7, производили восстановление 6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино/-5-нитрохин азolina, что позволило получить 5-амино-6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин, который очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленахлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом

был получен целевой продукт, выход которого составил 55%, температура плавления 181-182°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,30(с.,3H), 3,70(с.,3H), 3,86(с.,3H), 6,51(с., 1H), 6,86(д.,1H), 7,10(м.,2H), 7,19(т., 1H), 7,90(с.,1H).

Элементный анализ

обнаружено: С 65,4, Н 5,9, N 17,6

высчитано для С<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> • 0,15 Н<sub>2</sub>O: С 65,2, Н 5,8, N 17,9%.

6,7-Диметокси-4-/3'-метиланилино/-5-нитрохиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

6,7-Диметоксихиназолин-4-он (10 г) порциями добавляли к перемешанной смеси концентрированной серной кислоты (30 мл) и дымящей азотной кислоты (30 мл), которую предварительно охлаждали до 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Эту смесь выливали в смесь воды со льдом (500 мл). Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом был получен 6,7-диметокси-5-нитрохиназолин-4-он (9,51 г).

В соответствии с процедурами, описанными в примере 1, полученное соединение превращали в 6,7-диметокси-4-/3'-метиланилино/-5-нитрохин азоллин, выход которого составил 71%, температура плавления 151-155°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,30(с.,3H), 3,86(с.,3H), 4,02(с.,3H), 6,75(м., 2H), 6,88(д.,1H), 7,22(т.,1H), 7,28(с.,1H), 7,85(с.,1H).

Пример 37

В соответствии с процедурой, описанной в примере 7, за исключением того, что реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 часов, производили восстановление 4-/3'-метиланилино/-7-метилтио-6-нитрохиназолина с образованием 6-амино-4-/3'-метиланилино/-7-метилтиохиноази олина, который очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен целевой продукт, выход которого составил 22%, температура плавления 217-218°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,33(с.,3H), 2,59(с.,3H), 5,34(широкий синглет, 2H), 6,90(д., 1H), 7,24(т., 1H), 7,44(с.,1H), 7,50(с.,1H), 7,63(с.,2H), 8,47(с.,1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 64,8, Н 5,4, N 18,7

высчитано для С<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S: С 64,8, Н 5,4, N 18,9%

4-/3'-метиланилино/-7-метилтио-6-нитрохи назолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Смесь 4-хлорантраниловой кислоты (17,2 г) и формамида (10 мл) перемешивали и нагревали до 130°C в течение 45 минут и до 175°C в течение 75 минут. Полученную смесь охлаждали до 100°C и добавляли 2-/2-этоксизитокси/этанол (50 мл). Образовавшийся раствор выливали в смесь (250 мл) воды со льдом. Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом был получен 7-хлор-хиназолин-4-он (15,3 г,

85%).

После повторного выполнения этой реакции 7-хлорхиназолин-4-он (30 г) порциями добавляли к перемешанной смеси концентрированной серной кислоты (60 мл) и дымящей азотной кислоты (60 мл), которую предварительно охлаждали до 0°C. Эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем нагревали до 110°C в течение 30 минут. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выливали в смесь воды со льдом (1 л). Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом был получен 7-хлор-6-нитрохиназолин-4-он (38,1 г).

В соответствии с процедурами, описанными в примере 1, полученный материал превращали в 7-хлор-4-/3'-метиланилино/-6-нитрохиназолин, выход которого составил 59%, температура плавления 271-274°C.

Порцию (0,9 г) полученного таким образом вещества растворяли в N, N-диметилацетамида (15 мл). Добавляли метантиолат натрия (0,44 г) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Эту смесь подкисляли, добавляя ледяную уксусную кислоту. Смесь выпаривали, а остаток растирали под слоем метиленхлорида. Полученное твердое вещество распределяли между метиленхлоридом и разбавляли водным раствором гидроксида аммония. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с образованием 4-/3'-метиланилино/-7-метилтио-6-нитрохиноази олина (0,473 г), температура плавления 230-231°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,33 (с.,3H), 2,63 (с.,3H), 6,97 (д.,1H), 7,28 (т.,1H), 7,61 (с., 1H), 7,63 (м.,2H), 8,63 (с.,1H), 9,70 (с.,1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 58,6, Н 4,6, N 17,2

высчитано для С<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: С 58,8, Н 4,3, N 17,1%

Пример 38

Смесь

7-метокси-4-/3'-метиланилино/6-нитрохиназоли на (0,4 г), катализатора, представляющего 10% палладированный уголь (0,06 г), N, N-диметилформамида (5 мл) и этанола (20 мл) перемешивали при атмосферном давлении, создаваемом водородом, в течение 5 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с обращенной фазой, используя в качестве элюента смеси метанола, воды и трифторуксусной кислоты и возрастающей полярностью. Таким образом по очереди были получены 6-гидрокси-амино-7-метокси-4-/3'-метиланили но/хиназолин (0,038 г), температура плавления 130-147°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,35 (с., 3H), 4,02 (с., 3H), 7,12 (д., 1H), 7,19 (с., 1H), 7,34 (т.,1H), 7,48 (м., 2H), 8,10 (с., 1H), 8,70 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 44,0, Н 3,5, N 10,5

высчитано для

С<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•1H<sub>2</sub>O•2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H: С 44,3, Н 3,7, N 10,7%

6-амино-7-метокси-4-/3'-метиланино/хинолин (0,049 г), температура плавления 85-95 °C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,36(с., 3H), 4,03 (с., 3H), 7,12 (д., 1H), 7,18(с., 1H), 7,35 (т., 1H), 7,45 (м., 2H), 7,62 (с., 1H), 8,69(с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 52,3, H 4,0, N 13,0

высчитано для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O•1,3CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H: C 52,1, H 4,0, N 13,1%.

7-Метокси-4-/3'-метиланино/-6-нитрохин азоллин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

7-Хлор-4-/3'-метиланино/-6-нитрохиназолин (0,35 г) порциями добавляли к раствору метилата натрия в метаноле (полученному путем добавления натрия (0,055 г) к метанолу (5 мл)). Эту смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Добавляли вторую порцию натрия (0,069 г) и нагревали смесь до температуры кипения с обратным холодильником в течение 5 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с обращенной фазой, используя в качестве элюента сначала смесь воды, метанола и трифторуксусной кислоты с соотношением 50:50:0,2, а затем смеси воды, метанола и трифторуксусной кислоты с убывающей полярностью. Таким образом был получен 7-метокси-4-/3'

'-метиланино-6-нитрохиназолин (0,81 г), температура плавления 149-154 °C.

Пример 39

1,2-Дибромэтан (10,9 г) добавляли к перемешанной смеси 7-гидрокси-6-метокси-4-/3'-метиланино/хинолина (2,5 г), карбоната калия (3,69 г) и N, N-диметилформамида (60 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, а затем нагревали до 80°C в течение 2 часов. Смесь выпаривали, а остаток распределяли между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 7-/2-бромэтокси/-6-метокси-4-/3'-метиланино/хинолин (2,8 г), температура плавления 86-89°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,35 (с., 3H), 3,89 (т., 2H), 3,99 (с., 3H), 4,51 (т., 2H), 7,21 (с., 1H), 7,28(т., 1H), 7,58 (с., 1H), 7,62 (д., 1H), 7,88 (с., 1H), 8,46 (с., 1H), 8,94 (д., 1H), 9,46 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 55,7, H 5,9, N 11,9

высчитано для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>•0,9 DMF: C 55,5, H 5,6, N 11,7%

Пример 40

Смесь

7-/2-бромэтокси/-6-метокси-4-/3'-метиланино/хинолина (0,25 г) и анилина (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с

возрастающей полярностью. Таким образом был получен

7-/2-анилиноэтокси/6-метокси-4-/3'-метиланино/хинолин (0,169 г), температура плавления 160-162°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,35 (с., 3H), 3,51 (м., 2H), 3,97 (с., 3H), 4,30 (т., 2H), 6,58 (т., 1H), 6,66 (д., 2H), 6,94 (д., 1H), 7,12 (т., 2H), 7,20 (с., 1H), 7,28(т., 1H), 7,58 (с., 1H), 7,63 (д., 1H), 7,87 (с., 1H), 8,48 (с., 1H), 9,50(с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 69,6, H 6,2, N 13,6

высчитано для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•0,75 H<sub>2</sub>O: C

69,6, H 6,2, N 13,5%

Пример 41

Смесь

7-/2-бромэтокси/-6-метокси-4-/3'-метиланино/хинолина (0,25 г) и морфолина (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток распределяли между метиленхлоридом и разбавленным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток растирали под слоем простого диэтилового эфира с образованием 6-метокси-4-/3'-метиланино/-7-/2-морфолинэтокси/хинолина (0,198 г), температура плавления 168-170°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) + CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D)

2,35 (с., 3H), 3,15 (т., 4H), 3,81 (т., 4H), 3,96 (с., 3H), 6,93 (д., 1H), 7,21 (с., 1H), 7,26 (т., 1H), 7,58 (с., 1H), 7,63 (д., 1H), 7,84 (с., 1H), 8,44(с., 1H), 9,58(с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 64,3, H 6,9, N 13,8

высчитано для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>•0,9 H<sub>2</sub>O: C 64,3, H 6,8, N 13,6%,

Пример 42

2-Метоксиацетилхлорид (0,085 г) добавляли к перемешанному раствору 7-гидрокси-6-метокси-4-/3'-метиланино/хинолина (0,2 г) в N, N-диметилацетамида (1 мл), после чего смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли вторую порцию 2-метоксиацетилхлорида (0,085 г) и нагревали смесь до 45°C в течение 3 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли этилацетат (5 мл). Осадок отделяли, промывали этилацетатом и простым диэтиловым эфиром, а затем сушили в условиях вакуума. Таким образом был получен 6-метокси-7-/2-метоксиацетокси/-4/3'-метиланино/хинолин (0,218 г), температура плавления 215-219°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,37 (с., 3H), 3,43 (с., 3H), 4,06 (с., 3H), 4,45(с., 2H), 7,16(д., 1H), 7,33 (с., 1H), 7,38(т., 1H), 7,52(м., 2H), 8,83(с., 1H), 8,62(с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 53,5, H 5,8, N 10,0

высчитано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•1HCl•2H<sub>2</sub>O: C 53,5, H 5,6, N 9,9%

Пример 43

Смесь

6-амино-4-/3'-метиланино/хинолина (0,25 г), бензоилхлорида (0,148 г), триэтиламина (2 мл) и N,N-диметилформамида (2 мл) перемешивали и нагревали до 100°C в течение 3 часов. Добавляли еще одну порцию бензоилхлорида (0,296 г) и нагревали смесь

до 100°C в течение еще 3 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 6-бензамидо-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,142 г), температура плавления 243 - 245°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,34 (с., 3H), 6,95 (д., 1H), 7,27 (м., 1H), 7,6 (м., 5H), 7,79 (д., 1H), 8,01 (м., 1H), 8,04 (м., 2H), 8,52 (с., 1H), 8,90 (д., 1H), 9,80 (с., 1H), 10,55 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 73,2, H 5,0, N 15,4

вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>0,25</sub> H<sub>2</sub>O: C

73,6, H 5,2, N 15,6%.

Пример 44

Смесь

6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,75 г), метил-3-хлорформилпропионата (0,451 г), триэтиламина (0,303 г) и толуола (6 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Эту смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках, используя в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен

6-/3-метоксикарбонилпропионамидо-/4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,46 г), температура плавления 202 - 203°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,34 (с., 3H), 2,68 (м., 4H), 3,61 (с., 3H), 6,95 (д., 1H), 7,26 (т., 1H), 7,6 (с., 2H), 7,74 (д., 1H), 7,84 (м., 1H), 8,52 (с., 1H), 8,70 (д., 1H), 9,8 (с., 1H), 10,3 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 65,3, H 5,5, N 14,8

вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C 65,2, H 5,5, N 15,0%

Пример 45

Смесь

6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,5 г), метил-4-хлорбутирата (1 мл) и триэтиламина (0,55 мл) перемешивали и нагревали до 100°C в течение 4 часов. Полученную смесь охлаждали от температуры окружающей среды и распределяли между метиленхлоридом и водой. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках, используя в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с отношением 20:1. Таким образом был получен

6-/3-метоксикарбонилпропиламино-/4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,32 г).

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 1,92 (м., 2H), 2,34 (с., 3H), 3,23 (м., 4H), 3,61 (с., 3H), 6,22 (т., 1H), 6,93 (д., 1H), 7,18 (д., 1H), 7,25 (м., 1H), 7,29 (т., 1H), 7,6 (с., 1H), 7,65 (д., 1H), 8,43 (с., 1H), 9,25 (с., 1H).

Смесь полученного таким образом материала и простого дифенилового эфира (0,5 мл) перемешивали и нагревали до 160°C в течение 3 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между

метиленхлоридом и водой. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с соотношением 20:1. Таким образом был получен

4-/3'-метиланилино-/6-/2-оксопирролидин-1-ил/хиназолин (0,053 г), температура плавления 212 - 215°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,15 (м., 2H), 2,35 (с., 3H), 2,59 (т., 2H), 4,01 (т., 2H), 7,02 (д., 1H), 7,30 (т., 1H), 7,6 (м., 2H), 7,8 (д., 1H), 8,24 (д., 1H), 8,55 (с., 1H), 8,60 (м., 1H), 9,88 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 64,8, H 5,0, N 14,9

вычислено для

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>0,75</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>•0,5H<sub>2</sub>O: C 64,4, H 5,4, N 14,6

Пример 46

Фенилизоцианат (0,193 г) добавляли к перемешанной смеси

6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,39 г) и тетрагидрофурана (15 мл), которую предварительно охлаждали до -2°C.

Полученную смесь перемешивали при температуре 5°C в течение 10 минут, а затем оставляли для нагревания до температуры окружающей среды. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках, используя в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с соотношением 20:1. Таким образом был получен

4-/3'-метиланилино-/6-/3-фенилуредо/хиназолин (0,335 г), температура плавления 224 - 226 °C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,34 (с., 3H), 6,94 (д., 1H), 7,01 (м., 1H), 7,28 (м., 2H), 7,30 (т., 1H), 7,51 (м., 2H), 7,62 (м., 2H), 7,73 (д., 1H), 7,92 (м., 1H), 8,46 (д., 1H), 8,49 (с., 1H), 8,90 (с., 1H), 8,94 (с., 1H), 9,75 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 65,2, H 5,5, N 17,2

вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>•2H<sub>2</sub>O: C 65,2, H 5,7, N 17,3%.

Пример 47

Раствор цианата натрия (0,195 г) в воде (3 мл) добавляли к перемешанному раствору 6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,25 г) в воде (5 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках из силикагеля с обращенной фазой, используя в качестве элюента сначала смесь метанола, воды и трифторуксусной кислоты с соотношением 30:70:0,2, а затем такую же смесь с соотношением 45:55:0,2. Таким образом был получен

4-/3'-метиланилино-/6-уреидохиназолин (0,047 г), температура плавления > 230°C (разлагается).

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,36 (с., 3H), 6,18 (с., 2H), 7,12 (д., 1H), 7,36 (м., 1H), 7,48 (м., 2H), 7,79 (д., 1H), 8,01 (м., 1H), 8,65 (д., 1H), 8,75 (с., 1H), 9,11 (с., 1H), 11,12 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 48,8, H 4,1, N 15,4

RU 2 1 2 7 2 6 3 C 1

высчитано  
 $C_{16}H_{15}N_5O_4 \cdot 1,3CF_3CO_2H$ : C 48,6, H 4,0, N 15,2%.

Пример 48

Бензохлорид (0,378 г) добавляли к перемешанной смеси 7-гидрокси-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,281 г), карбоната калия (0,414 г) и N, N-диметилацетамида (4 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут, а затем нагревали до 60°C в течение 1 часа. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках, используя в качестве элюента сначала метиленхлорид, а затем смесь метиленхлорида и метанола с соотношением 100:3. Таким образом был получен 7-бензилокси-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,225 г), температура плавления 203 - 205°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,34 (с., 3H), 3,97 (с., 3H), 5,28 (с., 2H), 6,93 (д., 1H), 7,27 (т., 1H), 7,28 (с., 1H), 7,22 - 7,55 (м., 5H), 7,58 (с., 1H), 7,63 (д., 1H), 7,87 (с., 1H), 8,44 (с., 1H), 9,41 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 74,0, H 5,8, N 11,1

высчитано для  $C_{23}H_{21}N_3O_2$ : C 74,4, H 5,7, N 11,3%

Пример 49

Изопропилбромид (0,246 г) добавляли к перемешанной смеси 7-гидрокси-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,281 г), карбоната калия (0,414 г) и N, N-диметилацетамида (3 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, а затем нагревали до 70°C в течение 1 часа. Эту смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали с образованием 7-изопропокси-6-метокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,28 г), температура плавления 218 - 221°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 1,36 (д., 6H), 2,34 (с., 3H), 3,94 (с., 3H), 4,83 (м., 1H), 6,94 (д., 1H), 7,17 (с., 1H), 7,27 (т., 1H), 7,57 (с., 1H), 7,64 (д., 1H), 7,82 (с., 1H), 8,43 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 69,4, H 6,7, N 12,0

высчитано для

$C_{19}H_{21}N_3O_2 \cdot 0,3H_2O \cdot 0,1EtOAc$ : C 69,0, H 6,6, N 12,4%

Пример 50

Этилийодид (0,624 г) добавляли к перемешанной смеси 6,7-дигидрокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин а (0,534 г), карбоната калия (0,828 г) и N, N-диметилацетамида (10 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов. Добавляли вторую порцию этилийодида (0,624 г) и нагревали смесь до 60°C в течение 2 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках, используя в качестве элюента сначала метиленхлорид, а затем смеси метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 6,7-диэтокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,26 г), температура плавления 178 - 180°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 1,43 и 1,44 (2

триплета, 6H), 2,34 (с., 3H), 4,2 (м., 4H), 6,92 (д., 1H), 7,14 (с., 1H), 7,26 (т., 1H), 7,57 (с., 1H), 7,63 (д., 1H), 7,82 (с., 1H), 8,42 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 69,1, H 6,6, N 12,2

высчитано для  $C_{19}H_{21}N_3O_2 \cdot 0,48H_2O$ : C 68,7, H 6,6, N 12,6%.

Пример 51

2-Бромэтилметилловый эфир (0,834 г) добавляли к перемешанной смеси 6,7-дигидрокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин а (0,534 г), карбоната калия (0,828 г) и N, N'-диметилацетамида (10 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь выпаривали, а остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Полученную смолу растворяли в этилацетате (4 мл) и подкисляли, добавляя насыщенный раствор хлороводорода в простом диэтиловом эфире. Осадок отделяли. Таким образом была получена хлористо-водородная соль 6,7-ди-/2-метоксиэтокси-/4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,292 г), температура плавления 218-220°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,34 (с., 3H), 3,36 (с., 6H), 3,75-3,8 (м., 4H), 4,1-4,5 (м., 4H), 7,14 (д., 1H), 7,37 (д., 1H), 7,40 (с., 1H), 7,48 (м., 2H), 8,35 (с., 1H), 8,79 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 59,8, H 6,4, N 9,9

высчитано для  $C_{21}H_{25}N_3O_4 \cdot 1HCl$ : C

60,0, H 6,2, N 10,0%

Пример 52

1,2-Дибромэтан (0,376 г) добавляли к перемешанной смеси 6,7-дигидрокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин а (0,524 г), карбоната калия (0,828 г) и N, N-диметилацетамида (20 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 30 минут. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 6,7-этилендиокси-4-/3'-метиланилино/хиназол ин (0,23 г), температура плавления 223-226°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,34 (с., 3H), 4,40 (с., 4H), 7,14 (д., 1H), 7,17 (с., 1H), 7,26 (т., 1H), 7,66 (м., 2H), 8,10 (с., 1H), 8,34 (с., 1H), 9,38 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 67,5, H 5,1, N 13,0

высчитано для

$C_{17}H_{15}N_3O_2 \cdot 0,33H_2O \cdot 0,25EtOAc$ : C 67,2, H 5,5, N 13,1%

Пример 53

Смесь 6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,415 г) и морфолина (2 мл) перемешивали и нагревали до 60°C в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и отделяли осадок. Образовавшееся твердое вещество распределяли между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу промывали

рассолом, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Таким образом был получен 6-морфолинometил-4-/3'-метиланилино/хинолин (0,195 г), температура плавления 191-193°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,34 (с., 3H), 2,49 (т., 4H), 3,62 (т., 4H), 3,69 (с., 2H), 6,96 (д., 1H), 7,29 (т., 1H), 7,69 (м., 2H), 7,74 (д., 1H), 7,85 (м., 1H), 8,45 (с., 1H), 8,55 (с., 1H), 9,71 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 71,2, H 6,8, N 16,2

высчитано для  $C_{20}H_{22}N_4O$ : C 71,2, H 6,6,

N 16,6%.

Пример 54

Смесь

6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хинолина (0,3 г), анилина (0,085 г) и N,N-диметилацетамида (5 мл) перемешивали и нагревали до 80°C в течение 2 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен

6-анилинометил-4-/3'-метиланилино/хинолин в виде масла (0,254 г), которое растворяли в этилацетате. Добавляли насыщенный раствор хлороводорода в простом диэтиловом эфире и отделяли образовавшийся осадок. Таким образом был получен

дигидрохлорид-6-анилинометил-4-/3'-метиланилино/хинолина, температура плавления 216-221°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,30 (с., 3H), 4,45 (с., 2H), 6,6 (т., 1H), 6,7 (д., 2H), 7,05 (д., 1H), 7,08 (д., 1H), 7,10 (д., 1H), 7,31 (м., 1H), 7,5 (м., 2H), 7,88 (д., 1H), 8,06 (м., 1H), 8,83 (с., 1H), 9,02 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 60,4, H 5,8, N 12,9

высчитано для  $C_{22}H_{20}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1,33H_2O$ :

C 60,4, H 5,6, N 12,8%

Пример 55

Метилат натрия (0,073 г) добавляли к перемешанной смеси

6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хинолина (0,3 г) и метанола (5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен

6-метоксиметил-4-/3'-метиланилино/хинолин в виде смолы (0,045 г).

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,36 (с., 3H), 3,39 (с., 3H), 4,62 (с., 2H), 7,07 (д., 1H), 7,35 (т., 1H), 7,58 (с., 2H), 7,82 (д., 1H), 7,92 (д., 1H), 8,65 (с., 1H), 8,76 (с., 1H).

Пример 56

Смесь

6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хинолина (0,5 г) и 2-метоксиэтанола (2,5 мл) перемешивали и нагревали до 80°C в течение 2 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и распределяли между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу промывали рассолом, сушили ( $MgSO_4$ )

и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен

6-/2-метоксизтоксиметил-4-/3'-метиланилино/хинолин в виде масла (0,211 г).

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,34 (с., 3H), 3,27 (с., 3H), 3,53 (м., 2H), 3,63 (м., 2H), 4,67 (с., 2H), 6,96 (д., 1H), 7,28 (т., 1H), 7,7 (м., 2H), 7,8 (м., 2H), 8,5 (с., 1H), 8,57 (с., 1H), 9,8 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 68,5, H 6,8, N 12,5

высчитано для  $C_{19}H_{21}N_3O_2$ : C 68,6, H

6,7, N 12,6%.

Пример 57

Метантиолат натрия (0,141 г) добавляли к перемешанной смеси

6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хинолина (0,6 г), триэтиламина (0,203 г) в N,N-диметилформамида (2 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством

хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом было получено масло, которое растирали под

слоем смеси гексана и простого диэтилового эфира, что позволило получить

4-/3'-метиланилино/-6-метилтиометилхинолин (0,205 г), температура плавления 134-136°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,01 (с., 3H), 2,34 (с., 3H), 3,88 (с., 2H), 6,97 (д., 1H), 7,28 (т., 1H), 7,6 (м., 2H), 7,75 (д., 1H), 7,83 (м., 1H), 8,45 (д., 1H), 8,58 (с., 1H), 9,8 (Широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 69,7, H 5,8, N 14,2

высчитано для  $C_{17}H_{17}N_3S \cdot 0,1C_6H_{14}$ : C

69,5, H 6,1, N 13,8%

Пример 58

Триэтиламин (0,1 мл) добавляли к перемешанной смеси

6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хинолина (0,33 г), бензолизола (0,11 г) и N,N-диметилацетамида (2 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре

окружающей среды в течение 5 часов. Эту смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и этилацетата с

возрастающей полярностью. Таким образом был получен 4-/3'-метиланилино/-6-фенилтиометилхинолин (0,155 г), температура плавления 145-148°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,34 (с., 3H), 4,41 (с., 2H), 6,96 (д., 1H), 7,24 (т., 1H), 7,3 (с., 5H), 7,65 (м., 2H), 7,72 (д., 1H), 7,86 (м., 1H), 8,54 (д., 1H), 8,55 (с., 1H), 9,73 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 73,7, H 5,3, N 11,5

высчитано для  $C_{22}H_{19}N_3S$ : C 73,9, H 5,4,

N 11,8%.

Пример 59

Сукцинилдихлорид (0,207 г) добавляли к смеси 6-амино-4-/3'-метиланилино/хинолина



(0,33 г), триэтиламина (0,1 г) и толуола (5 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 4-/3'-метиланилино-/6-/2,5-диоксопирролидин-1-ил/хиназолин (0,082 г), температура плавления >150°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,34 (с., 3H), 2,90 (с., 4H), 6,98 (д., 1H), 7,28 (т., 1H), 7,61 (д., 2H), 7,75 (м., 1H), 7,88 (д., 1H), 8,50 (д., 1H), 8,64 (с., 1H), 9,95 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 64,9, H 5,2, N 15,2  
высчитано для

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•0,4HCl•0,4CH<sub>3</sub>OH: C 64,8, H 5,0, N 15,6%.

Пример 60

3-Хлорацетилхлорид (0,473 г) добавляли к смеси 6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (1 г), триэтиламина (0,423 г) и N,N-диметилформамида (5 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до 50°C в течение 2 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 6-/2-хлорацетамидо-/4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,775 г), температура плавления >290°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,32 (с., 3H), 4,33 (с., 2H), 6,94 (д., 1H), 7,25 (т., 1H), 7,6 (м., 2H), 7,75 (д., 1H), 7,84 (м., 1H), 8,50 (с., 1H), 8,68 (д., 1H), 9,80 (с., 1H), 10,57 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 62,6, H 4,5, N 17,1

высчитано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O: C 62,5, H 4,6, N 17,1%.

Пример 61

Цианборогидрид натрия (0,2 г) порциями добавляли к смеси 6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,5 г), формальдегида (37% раствор в воде, 0,8 мл) и ацетонитрила (15 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут. Эту смесь нейтрализовали путем добавления ледяной уксусной кислоты и выпаривали. Остаток распределяли между метиленхлоридом и 2 н. водным раствором гидроксида натрия. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 6-диметиламино-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,237 г), температура плавления >200°C (разлагается).

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,33 (с., 3H), 3,06 (с., 6H), 6,95 (д., 1H), 7,26 (т., 1H), 7,41 (с., 1H), 7,48 (д., 1H), 7,6 (м., 2H), 7,65 (д., 1H), 8,37 (с., 1H), 9,5 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 71,2, H 6,3, N 19,4

высчитано для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>•0,4H<sub>2</sub>O: C 71,5,

H 6,6, N 19,6%.

Пример 62

В соответствии с процедурой, описанной в примере 39, за исключением того, что вместо N,N-диметилформамида использовали N,N-диметилацетамид и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 часов, 6-гидрокси-4-/3'-метиланилино/хиназолин подвергали взаимодействию с 1,2-дибромэтаном, что позволило получить 6-/2-бромэтоксид-/4-/3'-метиланилино/хиназолин, выход которого составил 47%, температура плавления 129-135°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,35 (с., 3H), 3,92 (т., 2H), 4,52 (т., 2H), 6,95 (д., 1H), 7,28 (т., 1H), 7,53 (м., 1H), 7,63 (м., 2H), 7,74 (д., 1H), 7,96 (д., 1H), 8,49 (с., 1H), 9,52 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 57,5, H 4,2, N 11,5

высчитано для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O: C 57,0, H 4,5, N 11,7%.

Пример 63

Выполняли процедуру, описанную в примере 62, за исключением того, что вместо 1,2-дибромэтана использовали 2-бромэтилметилэтер. Таким образом был получен 6-/2-метоксиэтоксид-/4-/3'-метиланилино/хиназолин, выход которого составил 52%, температура плавления 177-179°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,35 (с., 3H), 3,36 (с., 3H), 3,76 (т., 2H), 4,29 (т., 2H), 6,95 (д., 1H), 7,28 (м., 1H), 7,51 (м., 1H), 7,62 (с., 1H), 7,65 (д., 1H), 7,72 (д., 1H), 7,95 (д., 1H), 8,49 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 69,4, H 6,2, N 13,2

высчитано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>•0,1H<sub>2</sub>O: C 69,4, H 6,2, N 13,5%.

Пример 64

Газообразный диметиламин вводили в перемешанный раствор 6-/2-бромэтоксид-/4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,237 г) в N,N-диметилацетамиде (5 мл), после чего полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом была получена бромисто-водородная соль 6-/2-диметиламиноэтоксид-/4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,177 г) температура плавления 83-86°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,35 (с., 3H), 2,5 (с., 6H), 3,09 (т., 2H), 4,35 (т., 2H), 6,96 (д., 1H), 7,29 (м., 1H), 7,50 (м., 1H), 7,62 (м., 2H), 7,64 (д., 1H), 7,98 (д., 1H), 8,49 (с., 1H), 9,54 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 56,6, H 5,9, N 13,6

высчитано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O•1HBr: C 56,6, H 5,7, N 13,9%.

Пример 65

Цианид натрия (0,121 г) и триэтиламин (0,303 г) по очереди добавляли к смеси 6-бромметил-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,3 г) и N,N-диметилацетамида (5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с

использованием в качестве смеси метилхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен

6-цианометил-4-/3'-метиланилино/хиназолин в виде твердого вещества (0,084 г).

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) 2,34 (с., 3H), 4,24 (с., 2H), 6,98 (д., 1H), 7,29 (т., 1H), 7,61 (м., 2H), 7,83 (с., 2H), 8,56 (с., 1H), 8,62 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 72,7, H 4,9, N 19,6

высчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}\cdot 0,33\text{H}_2\text{O}$ : C 72,8,

H 5,2, N 20,0%.

Пример 66

Ди-/1-имидазол/кетон (0,421 г) добавляли к смеси 7-карбокси-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,558 г) тетрагидрофурана (40 мл) и N,N-диметилформамида (20 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до 40°C в течение 90 минут. Смесь охлаждали до 5°C и в течение 40 минут вводили в эту смесь диметиламин. Смесь выпаривали, а остаток растирали под водой. Образовавшееся твердое вещество отделяли и сушили. Таким образом был получен 7-/N, N-диметилкарбамоил/-4-/3'-метиланилино/хин азоллин (0,55 г), температура плавления 207-209°C.

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  +  $\text{CD}_3\text{CO}_3\text{D}$ ) 2,35 (с., 3H), 2,96 (с., 3H), 3,07 (с., 3H), 7,04 (д., 1H), 7,32 (т., 1H), 7,63 (м., 1H), 7,66 (с., 2H), 7,82 (д., 1H), 8,60 (д., 1H), 8,64 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 69,6, H 5,8, N 18,1

высчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C 69,8, H 5,9, N 18,1%.

Пример 67

В соответствии с процедурой, описанной в примере 1, 4-хлор-6-морфолинохиназолин подвергали взаимодействию с 3-метиланилином, что позволило получить хлористо-водородную соль 4-/3'-метиланилино/-6-морфолинохиназолина, выход которой составил 76%, температура плавления 276-278°C.

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) 2,38 (с., 3H), 3,41 (м., 4H), 3,82 (м., 4H), 7,18 (д., 1H), 7,38 (м., 1H), 7,48 (с., 1H), 7,50 (д., 1H), 7,87 (с., 2H), 8,08 (с., 1H), 8,75 (с., 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 63,9, H 6,0, N 15,4

высчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}\cdot 1\text{HCl}$ : C 64,1, H 5,9, N 15,8%.

4-Хлор-6-морфолинохиназолин, используемый в качестве исходного материала, получали следующим образом:

Смесь 5-хлор-2-нитробензойной кислоты (20,2 г) и морфолина (50 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученную смесь выпаривали. Добавляли воду (100 мл) и подкисляли смесь до pH 2, вводя в нее концентрированную хлористо-водородную кислоту. Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Таким образом была получена 2-нитро-5-морфолинобензойная кислота (24,3 г).

Смесь порции (10 г) полученного материала, катализатора, представляющего 10% палладированный уголь (1 г), и

N,N-диметилацетамида (30 мл) нагревали до 40°C и перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали. Остаток растирали под слоем простого диэтилового эфира с образованием 5-морфолиноантрапиновой кислоты (6,05 г).

Смесь порции (5,5 г) полученного материала и формамида (20 мл) перемешивали и нагревали до 170°C в течение 4 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, осадок отделяли, по очереди промывали формамидом, этилацетатом и простым диэтиловым эфиром и сушили. Таким образом был получен 6-морфолинохиназолин-4-он (4,8 г), температура плавления 270 - 273°C.

Фосфорилхлорид (0,664 г) добавляли к перемешанной смеси 6-морфолинохиназолина (0,5 г), N,N-диметиланилина (0,471 г) и толуола (10 мл). Полученную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли толуолом (25 мл) и экстрагировали разбавленным водным раствором хлорида аммония. Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонках, используя в качестве элюента смеси метилхлорида и этилацетата с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 4-хлор-6-морфолинохиназолин в виде твердого вещества (0,52 г).

Пример 68

Смесь 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина (0,449 г), 1,3-фенилендиамина (0,433 г) и тетрагидрофурана (16 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 20 часов. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Осадок отделяли, промывали простым диэтиловым эфиром и сушили. Таким образом, была получена хлористо-водородная соль 4-/3'-аминоанилино/-6,7-диметоксихиназолина (0,367 г), температура плавления 242 - 243°C.

Спектр ЯМР: ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ) 3,97 (с., 3H), 4,0 (с., 3H), 6,64 (м., 1H), 6,95 (д., 1H), 7,02 (д., 1H), 7,16 (т., 1H), 7,87 (с., 1H), 8,25 (с., 1H), 8,72 (с., 1H), 10,99 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 57,6, H 5,0, N 16,4

высчитано для

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\cdot 1\text{HCl}\cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ : C 57,4, H 5,2, N 16,7%.

Пример 69

В соответствии с процедурой, описанной в примере 68, 4-хлор-6,7-диметоксихиназолин подвергали взаимодействию с 3-аминофенолом, что позволило получить 4-/3'-гидроксианилино/-6,7-диметоксихиназолин, выход которого составил 92%, температура плавления 256 - 257°C.

Спектр ЯМР: 3,98 (с., 3H), 4,02 (с., 3H), 6,75 (м., 1H), 7,12 (д., 1H), 7,14 (д., 1H), 7,25 (т., 1H), 7,42 (с., 1H), 8,37 (с., 1H), 8,80 (с., 1H), 9,5 (широкий максимум, 1H), 11,4 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: С 57,1, Н 4, 2,1  
высчитано для  
 $C_{16}H_{15}N_3O_3 \cdot 0,25H_2O$ : С 56,8, Н 4,9, N  
12,4%

#### Пример 70

Смесь 4-хлор-6-пиперидинохиназолина  
(0,371 г), 3,4-дихлоранилина (0,243 г),  
изопропанола (3 мл) и тетрагидрофурана (4  
мл) перемешивали и нагревали до  
температуры кипения с обратным  
холодильником в течение 3 часов.  
Полученную смесь охлаждали до комнатной  
температуры. Осадок отделяли, промывали  
тетрагидрофураном и простым диэтиловым  
эфиром и сушили. Таким образом была  
получена хлористо-водородная соль 4-/3',4'-  
дихлоранилино-/6-пиперидинохиназолина  
(0,331 г, 54%), температура  
плавления  $>280^{\circ}C$ .

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 1,68 (м., 6H),  
3,49 (м., 4H), 7,7 - 8,0 (м., 5H), 8,13 (с.,  
1H), 8,81 (с., 1H).

#### Элементный анализ:

обнаружено: С 56,4 Н 4,7, N 13,6  
высчитано для  $C_{19}H_{18}Cl_2N_4$ : 0,9 HCl: С  
56,3, Н 4,7, N 13,8%

4-Хлор-6-пиперидинохиназолин,  
используемый в качестве исходного  
материала, получали следующим образом:

Смесь 5-хлор-2-нитробензойной кислоты  
(13,7 г), пиперидина (27 мл) и N,  
N-диметилацетамида (100 мл) перемешивали  
и нагревали до  $120^{\circ}C$  в течение 18 часов.  
Полученную смесь выпаривали. Остаток  
растворили в воде и подщелачивали  
полученный раствор до pH 10, добавляя 2 н.  
водный раствор гидроксида натрия. Раствор  
экстрагировали этилацетатом. Водный слой  
подкисляли до pH 2, добавляя  
концентрированную хлористо-водородную  
кислоту, и экстрагировали этилацетатом.  
Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ) и  
выпаривали с образованием 2-нитро-5-  
пиперидинобензойной кислоты (16,25 г),  
температура плавления  $130 - 140^{\circ}C$ .

Смесь порции (10 г) полученного  
материала, катализатора, представляющего  
10% палладированный уголь (1 г), и N,N-  
диметилацетамида (150 мл) нагревали до  
 $40^{\circ}C$  и перемешивали в атмосфере водорода  
в течение 4 часов. Смесь фильтровали, а  
фильтрат выпаривали. Таким образом была  
получена 5-пиперидиноантралиновая кислота  
в виде масла (12,1 г), которую использовали  
без дальнейшей очистки.

Смесь полученного материала и  
формамида (50 мл) перемешивали и  
нагревали до  $170^{\circ}C$  в течение 90 минут.  
Полученную смесь охлаждали до  
температуры окружающей среды. Осадок  
отделяли, промывали формамидом и  
простым диэтиловым эфиром и сушили.  
Таким образом был получен  
6-пиперидинохиназолин-4-он (5,95 г),  
температура плавления  $160 - 166^{\circ}C$ .

Фосфорилхлорид (5,37) добавляли к  
перемешанной смеси  
6-пиперидинохиназолина (4 г),  
N,N-диметиланилина (3,81 г) и толуола (70  
мл). Полученную смесь нагревали до  
температуры кипения с обратным  
холодильником в течение 2 часов. Смесь  
охлаждали до температуры окружающей  
среды, разбавляли толуолом (80 мл) и

экстрагировали разбавленным водным  
раствором хлорида аммония. Органическую  
фазу сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Остаток  
очищали посредством хроматографии на  
колонках с использованием в качестве  
элюента смесей метиленхлорида и  
этилацетата с возрастающей полярностью.  
Таким образом был получен  
4-хлор-6-пиперидинохиназолин в виде  
твердого вещества (2,01 г).

#### Пример 71

##### Смесь

7-метиламино-4-/3'-метиланилино-/6-нитрохин  
азолина (1 г), катализатора, представляющего  
10% палладированный уголь (0,1 г), и  
N,N-диметилацетамида (20 мл)  
перемешивали и нагревали до  $50^{\circ}C$  в  
атмосфере водорода в течение 3 часов.  
Полученную смесь охлаждали до  
температуры окружающей среды и  
фильтровали. Фильтрат выпаривали, а  
остаток распределяли между  
метиленхлоридом и водным раствором  
гидроксида аммония. Органическую фазу  
сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали. Остаток  
очищали посредством хроматографии на  
колонках с использованием в качестве  
элюента смеси метиленхлорида и метанола с  
возрастающей полярностью. Таким образом  
был получен 6-амино-7-  
метиламино-4-/3'-метиланилино-/хиназолин  
(0,056 г, 6%), температура плавления  $229 -$   
 $232^{\circ}C$ .

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,31 (с., 3H),  
2,86 (д., 3H), 5,10 (широкий синглет, 2H),  
5,98 (широкий синглет, 1H), 6,65 (с., 1H),  
6,84 (д., 1H), 7,20 (м., 1H), 7,32 (с., 1H),  
7,60 (д., 1H), 7,62 (с., 1H), 8,29 (с., 1H),  
9,10 (широкий синглет, 1H).

#### Элементный анализ:

обнаружено: С 65,9, Н 5,8, N 23,8  
высчитано для  
 $C_{16}H_{17}N_5 \cdot 0,1H_2O \cdot 0,15CH_2Cl_2$ : С 66,2, Н  
5,9, N 23,7%

#### 7.

Метиламино-4-/3'-метиланилино-/6-нитрохина  
золин, используемый в качестве исходного  
материала, получали следующим образом:

##### Смесь

7-хлор-4-/3'-метиланилино-/6-нитрохиназолин  
а (10,5 г), раствора метиламина в этаноле  
(30% отношение веса к объему; 100 мл) и  
этанола (100 мл) перемешивали при  
температуре окружающей среды в течение 16  
часов. Полученную смесь выпаривали с  
образованием целевого исходного  
материала, который использовали без  
дальнейшей очистки.

#### Пример 72

Трет-бутилнитрит (0,051 г) добавляли к  
смеси 6-амино-4-/3'-  
метиланилино-/7-морфолинохиназолина  
(0,167 г) и N,N-диметилформамида (5 мл),  
которую предварительно нагревали до  $65^{\circ}C$ .  
Полученную смесь нагревали до  $65^{\circ}C$  в  
течение 30 минут. Добавляли вторую порцию  
(0,051 г) трет-бутилнитрита и перемешивали  
смесь при температуре окружающей среды в  
течение 65 часов. Смесь выпаривали, а  
остаток очищали посредством хроматографии  
на колонках с обращенной фазой, используя в  
качестве элюента смесь метанола, воды и  
трифторуксусной кислоты с отношением  
 $60:40:0,2$ . Таким образом был получен

4-/3'-метиланилино/-7-морфо иназолин  
(0,066 г, 41%), температура плавления 227 -  
229°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,33 (с., 3H),  
3,50 (м., 4H), 3,82 (м., 4H), 6,93 (д.,  
1H), 7,14 (д., 1H), 7,56 (д., 1H), 7,57 (с.,  
1H), 7,59 (м., 1H), 8,49 (д., 1H), 8,75 (с.,  
1H), 10,93 (широкий синглет, 1H).

6-Амино-4-/3'-метиланилино/-7-морфолино  
хиназолин, используемый в качестве  
исходного материала, получали следующим  
образом:

Смесь

7-хлор-4-/3'-метиланилино/-6-нитрохиназолина  
(1 г) и морфолина (0,306 мл) перемешивали и  
нагревали до 70°C в течение 3 часов. Смесь  
выпаривали, а остаток растирали под слоем  
метиленхлорида. Таким образом был получен  
4-/3'-метиланилино/-7-  
морфолино-6-нитрохиназолин (1,02 г),  
температура плавления 212 - 215°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,34 (с., 3H),  
3,11 (т., 4H), 3,74 (т., 4H), 6,97 (д.,  
1H), 7,28 (т., 1H), 7,31 (с., 1H), 7,62 (с.,  
1H), 7,64 (д., 1H), 8,58 (с., 1H), 9,19 (с.,  
1H), 9,90 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 55,7, H 16,4, N 4,7

высчитано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> • 0,73CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:

C 55,4, H 16,4, N 4,6%.

В соответствии с процедурой, описанной в  
примере 70, за исключением того, что  
реакцию осуществляли при температуре  
окружающей среды, производили  
восстановление

4-/3'-метиланилино/-7-морфолино-6-нитрохин  
азолина с образованием  
6-амино-4-/3'-метиланилино-7-морфолинохин  
азолина, выход которого составил 48%,  
температура плавления 211 - 213°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 2,32 (с., 3H),  
2,98 (м., 4H), 3,84 (м., 4H), 5,24 (широкий  
синглет, 2H), 6,92 (д., 1H), 7,18 (с., 1H),  
7,25 (т., 1H), 7,52 (с., 1H), 7,62 (д.,  
2H), 8,38 (с., 1H), 9,37 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 67,7, H 6,4, N 20,5

высчитано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: C 68,0, H 6,3,  
N 20,9%

Пример 73

В соответствии с процедурой, описанной в  
примере 1, за исключением того, что  
реакционную смесь нагревали до  
температуры кипения с обратным  
холодильником в течение 2 часов,  
соответствующий 4-хлор-хиназолин  
подвергали взаимодействию с  
соответствующим анилином, что позволило  
получить хлористо-водородные соли (если  
нет специального указания) соединений,  
приведенных в таблице IV, соответствие  
структур которых было подтверждено  
спектроскопией протонного магнитного  
резонанса и элементным анализом.

Примечания к табл. IV:

а. Этот продукт, первоначально  
полученный в виде хлористо-водородной  
соли, превращали в свободное основание  
следующим образом.

Соль обрабатывали смесью  
метиленхлорида и 1 н. водного раствора  
гидроксида натрия. Полученную смесь  
фильтровали, отделенное твердое вещество  
промывали смесью метиленхлорида и

метанола с соотношением 10:1 и сушили.  
Таким образом было получено целевое  
свободное основание, температура  
плавления > 240°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 3,97 (с., 3H),  
4,0 (с., 3H), 7,22 (с., 1H), 7,55 (м., 1H),  
7,62 (м., 1H), 7,83 (с., 1H), 8,16 (м., 1H),  
8,38 (м., 1H), 8,56 (с., 1H), 9,67 (широкий  
синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 66,0, H 4,6, N 18,0

высчитано для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> • 0,2H<sub>2</sub>O: C

65,9, H 4,7, N 18,1%.

б. Для этого продукта были получены  
следующие результаты элементного анализа:  
обнаружено: C 58,3, H 5,0, N 11,2

высчитано для

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> • 1HCl • 0,5H<sub>2</sub>O: C 58,6, H 5,2,

N 11,4%.

и следующие характеристические данные  
спектра ЯМР: 2,62 (с., 3H), 3,99 (с., 3H),  
4,04 (с., 3H), 7,43 (с., 1H), 7,62 (м., 1H),  
7,90 (м., 1H), 8,05 (м., 1H), 8,29 (м.,  
1H), 8,47 (с., 1H), 8,84 (с., 1H), 11,74  
(широкий синглет, 1H).

с. Этот продукт, первоначально  
полученный в виде хлористо-водородной  
соли, превращали в свободное основание  
следующим образом.

Соль распределяли между этилацетатом и  
1 н. водным раствором гидроксида натрия.  
Органическую фазу промывали рассолом,  
сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток  
очищали посредством хроматографии на  
колонок, используя в качестве элюента  
смеси метиленхлорида и метанола с  
соотношением 19:1. Таким образом было  
получено целевое свободное основание,  
температура плавления > 240°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 3,82 (с., 6H),  
7,05 - 7,35 (м., 3H), 7,72 (с., 1H), 8,21  
(с., 1H), 9,34 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 60,6, H 4,1, N 13,4

высчитано для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 60,6, H

4,1, N 13,2%.

д. Для этого продукта были получены  
следующие результаты элементного анализа:  
обнаружено: C 67,8, H 6,9, N 15,3

высчитано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub> • 1,03HCl: C 67,4,

H 6,5, N 15,7%

и следующие характеристические данные  
спектра ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 1,63 (м., 6H),  
2,35 (с., 3H), 3,45 (м., 4H), 7,13 (д., 1H),  
7,36 (м., 1H), 7,45 (м., 2H), 7,75 (д.,  
1H), 7,84 (м., 1H), 8,69 (с., 1H), 8,88  
(д., 1H), 11,2 (широкий синглет, 1H).

Пример 74

Смесь 4-хлор-6,7-диметоксихиназолина  
(0,674 г), 1,2-фенилендиамин (0,649 г) и  
тетрагидрофурана (24 мл) перемешивали и  
нагревали до температуры кипения с  
обратным холодильником в течение 40 часов.  
Полученную смесь охлаждали до  
температуры окружающей среды. Осадок  
отделяли, промывали простым диэтиловым  
эфиром и сушили. Таким образом была  
получена хлористо-водородная соль  
4-/2'-аминоанилино/-6,7-диметоксихиназолина  
(0,83 г, 83%), температура плавления 241 -  
243°C.

Спектр ЯМР: (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 3,98 (с., 6H),  
6,68 (м., 1H), 6,87 (д., 1H), 7,12 (м.,

2H), 7,40 (с., 1H), 8,25 (с., 1H), 8,68 (с., 1H), 11,05 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 57,9, H 5,2, N 16,6

высчитано для  $C_{16}H_{16}N_4O_2 \cdot 1HCl$ : C 57,7, H 5,15, N 16,8%.

Пример 75

В соответствии с процедурой, описанной в примере 74, 4-хлор-6,7-диметоксихиназолин подвергали взаимодействию с 1,4-фенилендиаминном, в результате чего была получена хлористо-водородная соль 4-/4'-аминоанилино/-6,7-диметоксихиназолина, выход которой составил 85%, температура плавления 274 - 276°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 3,95 (с., 3H), 3,98 (с., 3H), 6,75 (д., 2H), 7,35 (с., 1H), 7,38 (д., 2H), 8,25 (с., 1H), 8,67 (с., 1H), 11,05 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 57,6, H 5,0, N 16,9

высчитано для  $C_{16}H_{16}N_4O_2 \cdot 1HCl$ : C 57,7, H 5,15, N 16,8%.

Пример 76

Цианборогидрид натрия (0,13 г) добавляли к смеси

6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,5 г), формальдегида (37% раствор в воде, 0,16 мл) и N, N-диметилацетамида (5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Эту смесь нейтрализовали добавлением ледяной уксусной кислоты. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 6-метиламино-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,15 г, 28%), температура плавления 99 - 102 °C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,34 (с., 3H), 2,85 (д., 3H), 6,32 (кв., 1H), 6,96 (д., 1H), 7,20 (д., 1H), 7,28 (м., 2H), 7,54 (д., 1H), 7,6 (м., 2H), 8,48 (с., 1H), 9,52 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 70,8, H 5,9, N 20,5

высчитано для  $C_{16}H_{16}N_4 \cdot 0,4H_2O$ : C 70,7, H 6,2, N 20,6%

Пример 77

Смесь

6-амино-4-/3'-метиланилино/хиназолина (0,05 г), бензальдегида (0,02 мл) и метанола (5 мл) перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и порциями добавляли борогидрид натрия (0,0076 г). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и этилацетата с соотношением 4: 1. Таким образом был получен 6-бензиламино-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,068 г).

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,35 (с., 3H), 4,36 (д., 1H), 6,67 (т., 1H), 6,93 (д., 1H), 7,2 - 7,7 (м., 1H), 8,33 (с., 1H), 9,26 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 77,3, H 6,1, N 16,0

высчитано для  $C_{22}H_{20}N_4 \cdot 0,125H_2O$ : C

77,1, H 5,9, N 16,4%

Пример 78

N, N-Диметилацетамид (3 мл) насыщали газообразным диметиламином и добавляли 6-/2-хлорацетиамидо/-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,2 г). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках, используя в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом был получен 6-/2-диметиламиноацетиамидо/-4-/3'-метиланилино/хиназолин (0,127 г, 62%), температура плавления 146 - 148°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,32 (с., 9H), 3,14 (с., 2H), 6,94 (д., 1H), 7,26 (т., 1H), 7,65 (м., 2H), 7,75 (д., 1H), 8,13 (м., 1H), 8,53 (с., 1H), 8,61 (д., 1H), 9,64 (широкий синглет, 1H), 9,89 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 67,7, H 6,5, N 20,6

высчитано для  $C_{19}H_{21}N_5O$ : C 68,0, H 6,3,

N 20,9%

Пример 79

В соответствии с процедурой, описанной в примере 11, хлористо-водородную соль 4-/3'-аминоанилино/-6,7-диметоксихиназолина подвергали взаимодействию с уксусным ангидридом. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида, метанола и аммиака с соотношением 150 : 8 : 1. Таким образом был получен 4-/3'-ацетиамидоанилино/-6,7-диметоксихиназолин, выход которого составил 47%, температура плавления 252 - 255°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 2,06 (с., 3H), 3,94 (с., 3H), 3,96 (с., 3H), 7,18 (с., 1H), 7,27 - 7,35 (м., 2H), 7,45 (м., 1H), 7,87 (с., 1H), 8,06 (с., 1H), 8,45 (с., 1H), 9,5 (широкий синглет, 1H), 9,9 (широкий синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 62,9, H 5,5, N 16,1

высчитано для  $C_{18}H_{18}N_4O_3 \cdot 0,25H_2O$ : C 63,1, H 5,4, N 16,3%.

Пример 80

Смесь хлористо-водородной соли 4-(3'-аминоанилино)-6,7-диметоксихиназолина (0,083 г), бензоилхлорида (0,042 г), триэтиламина (0,101 г) и N,N-диметилформамида (1,5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Полученную смесь выпаривали, а остаток очищали посредством хроматографии на колонках с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида, метанола и аммиака с соотношением 100 : 8 : 1. Таким образом был получен

4-(3'-бензамидоанилино)-6,7-диметоксихиназолин (0,15 г, 15%), температура плавления 239 - 242°C.

Спектр ЯМР: ( $CD_3SOCD_3$ ) 3,92 (с., 3H), 3,96 (с., 3H), 7,18 (с., 1H), 7,34 (т., 1H), 7,45 - 7,63 (м., 5H), 7,87 (с., 1H), 7,96 (м., 2H), 8,26 (т., 1H), 8,45 (с., 1H), 9,52 (широкий синглет, 1H), 10,29 (широкий

синглет, 1H).

Элементный анализ:

обнаружено: C 65,9 H 5,3 N 13,0  
высчитано для

$C_{23}H_{20}N_4O_3 \cdot 0,3CH_3OH \cdot 0,75H_2O$ : C 66,1 H  
5,4 N 13,2%

Пример 81

Ниже иллюстрируются типичные фармацевтические лекарственные формы, содержащие соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль (далее соединение X, такое как соединение примеров 1 - 80), которые предназначены для предупреждения или лечения раковых заболеваний у людей.

(a) Таблетки I - мг/таблетка

Соединение X - 100

Лактоза (Европейская фармакопея) -  
182,75

Натрий-кроскармеллоза - 12,0

Маисовый крахмал в виде пасты (паста  
5% отношением веса к объему) - 2,25

Стеарат магния - 3,0

(b) Таблетки II - мг/таблетка

Соединение X - 50

Лактоза (Европейская фармакопея) -  
223,75

Натрий-кроскармеллоза - 6,0

Маисовый крахмал - 15,0

Поливинилпирролидон (паста с 5%  
отношением веса к объему) - 2,25

Стеарат магния - 3,0

(c) Таблетки III - мг/таблетка

Соединение X - 1,0

Лактоза (Европейская фармакопея) - 93,25

Натрий-кроскармеллоза - 4,0

Маисовый крахмал в виде пасты (паста с  
5% отношением веса к объему) - 0,75

Стеарат магния - 1,0

(d) Капсулы - мг/капсула

Соединение X - 10

Лактоза (Европейская фармакопея) - 488,5

Стеарат магния - 1,5

(e) Состав для инъекций I - (50 мг/мл)

Соединение X - 5,0% отношение веса к  
объему

1 М раствор гидроксида натрия - 15,0%  
объемное отношение

0,1 М раствор хлористо-водородной  
кислоты (для доведения показателя pH до  
7,6)

Полиэтиленгликоль 400 - 4,5% отношение  
веса к объему

Вода для инъекций - до 100%

(f) Состав для инъекций II - (10 мг/мл)

Соединение X - 1,0% отношение веса к  
объему

Фосфат натрия (Британская фармакопея) -  
3,6% отношение веса к объему

0,1 М раствор гидроксида натрия - 15,0%

объемное отношение

Вода для инъекций - до 100%

(g) Состав для инъекций III - (1 мг/мл, с  
буфером до pH 6)

Соединение X - 0,1% отношение веса к  
объему

Фосфат натрия (Британская фармакопея) -  
2,26% отношение веса к объему

Лимонная кислота - 0,38% отношение веса  
к объему

Полиэтиленгликоль 400 - 3,5% отношение  
веса к объему

Вода для инъекций - до 100%.

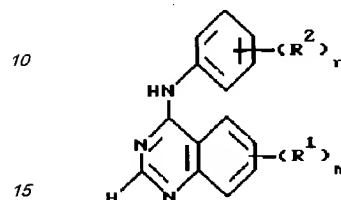
Примечание:

Вышеуказанные составы можно получить

обычными способами, которые хорошо  
известны в фармакологии. На таблетки (a) -  
(c) может наноситься энтеросолюбильное  
покрытие с помощью известных методов,  
например, покрытие из ацетофталата  
целлюлозы.

### Формула изобретения:

1. Производные хиназолина формулы I



в которой m означает 1, 2 или 3;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет  
собой гидрокси, amino, карбокси, карбамоил,  
уреидо, (1-4C)алиоксикарбонил,

N-(1-4C)алкилкарбамоил, N,N-ди[(1-4C)алкил]  
карбамоил, гидроксиамино, трифторметокси,

(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси,  
(1-3C)алкилендиокси, (1-4C)алкиламино,

ди-[(1-4C)алкил]амино, пирролидин-1-ил,  
пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил,

4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил, (1-4C)алкилтил,  
галогено-(1-4C)алкил (кроме трифторметила),

гидрокси-(1-4C)алкил,  
(1-4C)алкокси-(1-4C)алкил,

амино-(1-4C)алкил,  
(1-4C)алкиламино-(1-4C)алкил,

ди-[(1-4C)алкил]амино-(1-4C)алкил,  
пиперидино-(1-4C)алкил,

морфолино-(1-4C)алкил,  
пиперазин-1-ил-(1-4C)алкил,

4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил-(1-4C)алкил,  
гидрокси-(2-4C)алкокси-(1-4C)алкил,

(1-4C)алкокси-(2-4C)алкокси-(1-4C)алкил,  
(1-4C)алкилтио-(1-4C)алкил,

гидрокси-(2-4C)алкилтио-(1-4C)алкил,  
анилино-(1-4C)алкил, фенилтио-(1-4C)алкил,

циано-(1-4C)алкил, галогено-(2-4C)алкокси,  
гидрокси-(2-4C)алкокси,

(1-4C)алкокси-(2-4C)алкокси,  
карбокси-(1-4C)алкокси,

(1-4C)алкоксикарбонил-(1-4C)алкокси,  
карбамоил-(1-4C)алкокси,

амино-(2-4C)алкокси,  
(1-4C)алкиламино-(2-4C)алкокси,

ди[(1-4C)алкил]амино-(2-4C)алкокси,  
(1-4C)алкокси-(2-4C)алканоилокси,

фенил-(1-4C)алкокси, анилино-(2-4C)алкокси,  
пиперидино-(2-4C)алкокси,

морфолино-(2-4C)алкокси,  
пиперазин-1-ил-(2-4C)алкокси,

4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил-(2-4C)алкокси,  
гидрокси-(2-4C)алкиламино,

(1-4C)алкокси-(2-4C)алкиламино,  
амино-(2-4C)алкиламино,

(1-4C)алкиламино-(2-4C)алкиламино,  
ди-[(1-4C)алкил]амино-(2-4C)алкиламино,

фенил-(1-4C)алкиламино,  
(2-4C)алканоиламино, бензамидо,

бензолсульфонамидо, 3-фенилуреидо,  
2-оксопирролидин-1-ил,

2,5-диоксопирролидин-1-ил,  
галогено-(2-4C)алканоиламино,

гидрокси-(2-4C)алканоиламино,  
(1-4C)алкокси-(2-4C)алканоиламино,

(1-4C)алкоксикарбонил-(2-4C)алканоиламино,  
амино-(2-4C)алканоиламино,

(1-4C)алкиламино-(2-4C)алканоиламино или

ди-[(1-4C)алкил] amino-(2-4C) аланоиламино;  
п означает 1 или 2;

R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, галогено, трифторметил, amino, нитро, циано, (1-4C)алкил или (1-4C)алкокси, или их фармацевтически приемлемые соли;

за исключением того, что в объем настоящего изобретения не входят 4-(4'-гидроксианилино)-6-метоксихиназолин, 4-(4'-гидроксианилино)-6,7-метилendioксихин азолин, 4-(4'-гидроксианилино)-6,7,8-триметоксихиназ олин, 6-амино-4-(4'-аминоанилино)хиназолин, 4-анилино-6-метилхиназолин или его хлористоводородная соль и 4-анилино-6,7-диметоксихиназолин или его хлористоводородная соль, 4-(4'-метоксиянилино)-8-метокси-хиназолин, 4-(4'-хлоранилино)-8-метоксихиназолин, 8-гидрокси-4-(4'-метоксиянилино)хиназолин и 4-(4'-хлоранилино)-8-гидроксихиназолин.

2. Производные хиназолина формулы I по пункту 1, где m означает 1, 2 или 3, R<sup>1</sup> независимо от других элементов представляет гидрокси, amino, карбоксы, карбамоил, уреидо, (1-4C)алкоксикарбонил, N-(1-4C)алкилкарбамоил, N,N-ди-[(1-4C)алкил] карбамоил, (1-4C)алкил, (1-4C)алкокси, (1-3C)алкилендиокси, (1-4C)алкиламино, ди-[(1-4C)алкил] amino, (1-4C)алкилтио, галогено-(1-4C)алкил (кроме трифторметила), гидрокси-(1-4C)алкил; (1-4C)алкокси-(1-4C)алкил, amino-(1-4C)алкил, (1-4C)алкиламино-(1-4C)алкил, ди-[(1-4C)алкил] amino-(1-4C)алкил, пиперидино-(1-4C)алкил, морфолино-(1-4C)алкил, пиперазин-1-ил-(1-4C)алкил, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил-(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкокси-(1-4C)алкил, (1-4C)алкилтио-(1-4C)алкил, гидрокси-(2-4C)алкилтио-(1-4C)алкил, галогено-(2-4C)алкокси, гидрокси-(2-4C)алкокси, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкокси, карбоксы-(1-4C)алкокси, (1-4C)алкоксикарбонил-(1-4C)алкокси, карбамоил-(1-4C)алкокси, amino-(2-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино-(2-4C)алкокси, ди-[(1-4C)алкил] amino-(2-4C)алкокси, гидрокси-(2-4C)алкиламино, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкиламино, amino-(2-4C)алкиламино, (1-4C)алкиламино-(2-4C)алкиламино, ди-[(1-4C)алкил] amino-(2-4C)алкиламино, (2-4C)алкиламино, бензамидо, бензолсульфонамидо, галогено-(2-4C)алканоиламино, гидрокси-(2-4C)алканоиламино, (1-4C)алкокси-(2-4C)алканоиламино, (1-4C)алкоксикарбонил-(2-4C)алканоиламино, amino-(2-4C)алканоиламино, (1-4C)алкиламино-(2-4C)алканоиламино или ди-[(1-4C)алкил] amino-(2-4C)алканоиламино; п означает 1 или 2, и R<sup>2</sup> независимо представляет водород, гидрокси, галогено, трифторметил, amino, нитро, циано, (1-4C)алкил или (1-4C)алкокси, или их фармацевтически приемлемые соли; за исключением того, что в объем настоящего изобретения не входит

4-(4'-гидроксианилино)-6-метоксихиназолин, 4-(4'-гидроксианилино)-6,7-метилendioксихин азолин, 4-(4'-гидроксианилино)-6,7,8-триметоксихиназ олин, 6-амино-4-(4'-аминоанилино)хиназолин, 4-анилино-6-метилхиназолин или его хлористоводородная соль и 4-анилино-6,7-диметоксихиназолин или его хлористоводородная соль, 4-(4'-метоксиянилино)-8-метокси-хиназолин, 4(4'-хлоранилино)-8-метоксихиназолин, 8-гидрокси-4-(4'-метоксиянилино)хиназолин и 4(4'-хлоранилино)-8-гидроксихиназолин.

3. Производные хиназолина формулы I по п.1, где m означает 1 или 2, и R<sup>1</sup> независимо представляет гидрокси, amino, карбоксы, (1-4C)алкоксикарбонил, (1-4C)алкил, (1-4C)алкокси, (1-3C)алкилендиокси, (1-4C)алкиламино, ди-[(1-4C)алкил] amino, (1-4C)алкилтио, гидрокси-(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси-(1-4C)алкил, amino-(1-4C)алкил, (1-4C)алкиламино-(1-4C)алкил, ди-[(1-4C)алкил] amino-(1-4C)алкил, гидрокси-(2-4C)алкокси, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкокси, карбоксы-(1-4C)алкокси, (1-4C)алкоксикарбонил-(1-4C)алкокси, (2-4C)алканоиламино, бензамидо или бензолсульфонамидо; п означает 1 или 2, и R<sup>2</sup> независимо представляет водород, гидрокси, галогено, трифторметил, amino, нитро, циано, (1-4C) алкил или (1-4C)алкокси или их фармацевтически приемлемые соли; за исключением того, что в объем настоящего изобретения не входят 4-(4'-гидроксианилино)-6-метоксихиназолин, 4-(4'-гидроксианилино)-6,7-метилendioксихин азолин, 6-амино-4-(4'-аминоанилино)хиназолин, 4-анилино-6-метилхиназолин или его хлористоводородная соль и 4-анилино-6,7-диметоксихиназолин или его хлористоводородная соль, 4-(4'-метоксиянилино)-8-метоксихиназолин, 4(4'-хлоранилино)-8-метоксихиназолин, 8-гидрокси-4-(4'-метоксиянилино)хиназолин и 4(4'-хлоранилино)-8-гидроксихиназолин.

4. Производные хиназолина формулы I по п.1 с учетом условий, приведенных в п. 1, где m означает 1 или 2 или 3 и R<sup>1</sup> независимо представляет гидрокси, amino, уреидо, метоксикарбонил, этоксикарбонил, гидроксиамино, трифторметокси, метил, этил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, метилendioкси, этилендиокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, пиперидино, морфолино, метилтио, этилтио, бромметил, дибромметил, метоксиметил, пиперидинометил, морфолинометил, пиперазин-1-ил-метил, метоксиэтоксиметил, метилтиометил, 2-гидроксиэтилтиометил, анилинометил, фенилтиометил, цианометил, 2-бромэтокси, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2-метоксиэтокси, 2-этоксиэтокси, 3-метоксипропокси, 3-этоксипропокси, метоксикарбонилметокси, этоксикарбонилметокси, карбамоилметокси, 2-диметиламиноэтокси, 2-диэтиламиноэтокси, 2-метоксиацетокси, бензилокси, 2-анилиноэтокси, 2-пиперидиноэтокси, 2-морфолиноэтокси, 2-(пиперазин-1-ил)этокси, 2-гидроксиэтиламино,

3-гидроксипропиламино, 2-метоксиэтиламино, 2-этоксиэтиламино, 3-метоксипропиламино, 3-этоксипропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, ацетиамидо, пропионамидо, бензамидо, 3-фенилуреидо, 2-хлорацетиамидо, 2-оксопирролидин-1-ил, 2-гидроксиацетиамидо, 2-метоксияцетиамидо или 2-этоксияцетиамидо; п означает 1 или 2, R<sup>2</sup> независимо от других элементов представляет водород, фтор, хлор, бром, трифторметил, нитро, циано, метил или этил, или их фармацевтически приемлемые соли.

5. Производные хиназолина формулы I по п.1 с учетом указаний, приведенных в п. 1, где (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> представляет 6-гидрокси, 7-гидрокси, 6,7-дигидрокси, 6-амино, 7-амино, 6-уреидо, 6-трифторметокси, 6-метил, 6,7-диметил, 6-метокси, 7-метокси, 6,7-диметокси, 6,7-диэтокси, 6-гидрокси-7-метокси, 7-гидрокси-6-метокси, 6-амино-7-метокси, 6-амино-7-метилтио, 5-амино-6,7-диметокси, 6-метокси-7-изопропокси, 6,7-метилендиокси, 6,7-этилендиокси, 6-диметиламино, 6-метоксиметил, 6-(2-метоксиэтоксиметил), 6-цианометил, 7-(2-гидроксиэтокси)-6-метокси, 6,7-ди-(2-гидроксиэтокси), 6-(2-метоксиэтокси), 6-метокси-7-(2-метоксиэтокси), 6,7-ди-(2-метоксиэтокси), 7-(2-бромэтокси)-6-метокси, 7-бензилокси-6-метокси, 6-(2-метоксиэтиламино), 6-ацетиамидо, 6-(2-хлорацетиамидо), 6-(2-метоксияцетиамидо) или 7-(2-метоксияцетиамидо); и (R<sup>2</sup>)<sub>n</sub> представляет водород, 4'-фтор, 3'-хлор, 3'-бром, 3',4'-дихлор, 4'-фтор-3'-хлор, 3'-трифторметил, 4'-фтор-3'-трифторметил, 3'-нитро, 3'-нитро-4'-хлор, 3'-нитро-4'-фтор или 3'-метил; или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты.

6. Производные хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п.1, выбранное из группы, включающей

4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-6,7-диметоксихиназолин, 4-(3',4'-дихлоранилино)-6,7-диметоксихиназолин, 6,7-диметокси-4-(3'-нитроанилино)хиназолин, 6,7-диметокси-4-(3'-метиланилино)хиназолин, 6-метокси-4-(3'-метиланилино)хиназолин, 4-(3'-хлоранилино)-6-метоксихиназолин, 6,7-этилендиокси-4-(3'-метиланилино)хиназолин, 6-амино-7-метокси-4-(3'-метиланилино)хиназолин, 4-(3'-метиланилино)-6-уреидохиназолин и 6-(2-метоксиэтоксиметил)-4-(3'-метиланилино)хиназолин.

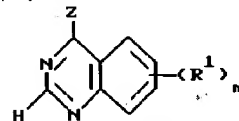
7. Производные хиназолина формулы I по п.1 с учетом указаний, приведенных в п.1, где (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> представляет 6-гидрокси, 7-гидрокси, 6,7-дигидрокси, 6-амино, 7-амино, 6-уреидо, 6-трифторметокси, 6-метил, 6,7-диметил, 6-метокси, 7-метокси, 6,7-диметокси, 6,7-диэтокси,

6-гидрокси-7-метокси, 7-гидрокси-6-метокси, 6-амино-7-метокси, 6-амино-7-метилтио, 5-амино-6,7-диметокси, 6-метокси-7-изопропокси, 6,7-метилендиокси, 6,7-этилендиокси, 6-метиламино, 7-метиламино, 6-диметиламино, 6-амино-7-метиламино, 6-метоксиметил, 6-бромметил, 6-(2-метоксиэтоксиметил), 6-цианометил, 6-метилтиометил, 6-фенилтиометил, 7-(2-гидроксиэтокси)-6-метокси, 6,7-ди-(2-гидроксиэтокси), 6-(2-бромэтокси), 6-(2-метоксиэтокси), 6-метокси-7-(2-метоксиэтокси), 6,7-ди-(2-метоксиэтокси), 7-(2-бромэтокси)-6-метокси, 7-бензилокси-6-метокси, 6-(2-метоксиэтиламино), 6-ацетиамидо, 6-бензамидо, 6-(2-хлорацетиамидо), 6-(2-метокси-ацетиамидо) или 7-(2-метоксияцетиамидо); и (R<sup>2</sup>)<sub>n</sub> представляет водород, 4'-фтор, 3'-хлор, 3', 4'-дихлор, 4'-фтор-3'-хлор, 3'-трифторметил, 4'-фтор-3'-трифторметил, 3'-нитро, 3'-нитро-4'-хлор, 3'-нитро-4'-фтор или 3'-метил и 3'-бром; или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты.

8. Производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты по п.1, выбранное из группы, включающей

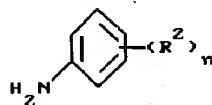
6,7-ди(2-метоксиэтокси)-4-(3'-метиланилин)охиноазолин, 6-диметиламино-4-(3'-метиланилино)хиназолин и 6-бензамидо-4-(3'-метиланилино)хиназолин.

9. Способ получения производных хиназолина формулы I или их фармацевтически приемлемых солей по любому из пп. 1 - 8, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие хиназолина формулы III



в которой Z представляет замещающую группу;

R<sup>1</sup> и m имеют любое из значений, определенных в п.1, с анилином формулы IV



где R<sup>2</sup> и n имеют значения, определенные в п.1,

с последующим, необязательным, выполнением следующих стадий:

а) расщепляют полученное соединение формулы I, в которой R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляет (1-4C)алкокси, для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляет гидроксид;

в) ацилируют производное хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет амино, для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет (2-4C)алканоиламино или замещенную (2-4C)алканоиламиногруппу, как определено в

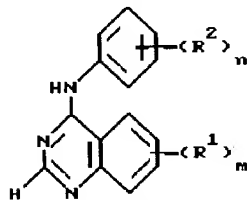


п.1, уреидо, 3-фенилуреидо или бензамидо;  
с) алкилируют производное хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет гидрокси или amino, для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет (1-4C)алкокси или замещенный (1-4C)алкокси, как определено в п. 1, либо R<sup>1</sup> представляет (1-4C)алкиламино или замещенную (1-4C)алкиламиногруппу, как определено в п.1;

д) гидролизуют производное хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет (1-4C)алкоксикарбонильный заместитель или заместитель, включающий (1-4C)алкоксикарбонильную группу, как определено в п.1, для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет карбоксильный заместитель или заместитель, включающий карбоксильную группу, как определено в п.1;

е) производное хиназолина формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет (1-4C)алкил, имеющий замещающую группу, взаимодействуют с соответствующим амином, спиртом, тиолом или цианидом, для получения соединений формулы I, в которой R<sup>1</sup> представляет amino, окси-, тио- или цианозамещенный (1-4C)алкил, и, при необходимости, получения фармацевтически приемлемой соли производного хиназолина формулы I взаимодействуют указанное соединение с приемлемой кислотой в соответствии с известным способом.

10. Способ получения производных хиназолина общей формулы I



или их фармацевтически приемлемых солей,

где R<sup>2</sup>, m и n имеют значения, определенные в п.1;

R<sup>1</sup> означает аминогруппу,

отличающийся тем, что восстанавливают соединение общей формулы I, где R<sup>1</sup> означает нитрогруппу, а значение R<sup>2</sup>, m и n указаны в п.1, и при необходимости получения фармацевтически приемлемой соли производного хиназолина формулы I взаимодействуют указанное соединение с приемлемой кислотой в соответствии с известным способом.

11. Фармацевтическая композиция, ингибирующая рецепторы тирозинкиназы, отличающаяся тем, что она содержит производное хиназолина формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1 - 8 в эффективном количестве, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или наполнителем.

Приоритет по пунктам:

по п. 1: m означает 1 или 2; R<sup>1</sup> - гидрокси, amino, карбокси, (1-4C)алкоксикарбонил, (1-4C)алкил, (1-4C)алкокси, (1-3C)алкилендиоксид, (1-4C)алкиламино, ди-[(1-4C)алкил] amino, (1-4C)алкилтио, гидрокси-1-(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси-(1-4C)алкил, amino-(1-4C)алкил, (1-4C)алкиламино-(1-4C)алкил, ди-[(1-4C)алкил] amino-(1-4C)алкил, гидрокси-(2-4C)алкокси, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкокси, карбокси-(1-4C)алкокси, (1-4C)алкоксикарбонил-(1-4C)алкокси, (2-4C)алканоиламино, бензамидо, бензолсульфонамидо; n означает 1 или 2; R<sup>2</sup> - водород, гидрокси, галогено, трифторметил, amino, нитро, циано, (1-4C)алкил или (1-4C)алкокси - 20.01.92;

по п.9, кроме стадий b), c), d) и e) - 20.01.92;

по п.1: m означает 3, R<sup>1</sup> - карбамоил, уреидо, N-(1-4C)алкилкарбамоил, N, N-ди-[(1-4C)алкил] карбамоил, галогено-(1-4C)алкил, пиперидино-(1-4C)алкил, морфолино-(1-4C)алкил, пиперазин-1-ил(1-4C)алкил, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил(1-4C)алкил, гидрокси-(2-4C)алкокси-(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкокси-(1-4C)алкил, (1-4C)алкилтио-(1-4C)алкил, гидрокси-(2-4C)алкилтио-(1-4C)алкил, галоген-(2-4C)алкокси, карбамоил-(1-4C)алкокси, amino-(2-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино-(2-4C)алкокси, ди-[(1-4C)алкило]амино-(2-4C)алкокси, гидрокси-(2-4C)алкиламино, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкиламино, amino-(2-4C)алкиламино, (1-4C)алкиламино-(2-4C)алкиламино, ди-[(1-4C)алкило] amino-(2-4C)алкиламино, галоген-(2-4C)алканоиламино, гидрокси-(2-4C)алканоиламино, (1-4C)алкокси-(2-4C)алканоиламино, (1-4C)алкоксикарбонил-(2-4C)алканоиламино, amino-(2-4C)алканоиламино, (1-4C)алкиламино-(2-4C)алканоиламино или N, N-ди-[(1-4C)алкил]

амино-(2-4C)алканоиламино - 26.06.92;

по п.9, кроме стадии a), и по п.10 - 26.06.92;

по п.1: R<sup>1</sup> гидроксиламино, трифторметокси, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил, анилино-(1-4C)алкил, фенилтио-(1-4C)алкил, циано-(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси(2-4C)алканоилокси, фенил-(1-4C)алкокси, анилино-(2-4C)алкокси, пиперидино-(2-4C)алкокси, морфолино-(2-4C)алкокси, пиперазин-1-ил(2-4C)алкокси, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил-(2-4C)алкокси, фенил-(1-4C)алкиламино, 3-фенилуреидо, 2-оксопирролидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, и по п.11 - 12.11.92.

амино-(2-4C)алканоиламино - 26.06.92;

по п.1: R<sup>1</sup> гидроксиламино, трифторметокси, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил, анилино-(1-4C)алкил, фенилтио-(1-4C)алкил, циано-(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси(2-4C)алканоилокси, фенил-(1-4C)алкокси, анилино-(2-4C)алкокси, пиперидино-(2-4C)алкокси, морфолино-(2-4C)алкокси, пиперазин-1-ил(2-4C)алкокси, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил-(2-4C)алкокси, фенил-(1-4C)алкиламино, 3-фенилуреидо, 2-оксопирролидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, и по п.11 - 12.11.92.

амино-(2-4C)алканоиламино - 26.06.92;

по п.1: R<sup>1</sup> гидроксиламино, трифторметокси, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил, анилино-(1-4C)алкил, фенилтио-(1-4C)алкил, циано-(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси(2-4C)алканоилокси, фенил-(1-4C)алкокси, анилино-(2-4C)алкокси, пиперидино-(2-4C)алкокси, морфолино-(2-4C)алкокси, пиперазин-1-ил(2-4C)алкокси, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил-(2-4C)алкокси, фенил-(1-4C)алкиламино, 3-фенилуреидо, 2-оксопирролидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, и по п.11 - 12.11.92.

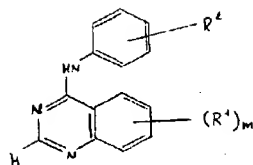
амино-(2-4C)алканоиламино - 26.06.92;

по п.1: R<sup>1</sup> гидроксиламино, трифторметокси, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил, анилино-(1-4C)алкил, фенилтио-(1-4C)алкил, циано-(1-4C)алкил, (1-4C)алкокси(2-4C)алканоилокси, фенил-(1-4C)алкокси, анилино-(2-4C)алкокси, пиперидино-(2-4C)алкокси, морфолино-(2-4C)алкокси, пиперазин-1-ил(2-4C)алкокси, 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-ил-(2-4C)алкокси, фенил-(1-4C)алкиламино, 3-фенилуреидо, 2-оксопирролидин-1-ил, 2,5-диоксопирролидин-1-ил, и по п.11 - 12.11.92.

амино-(2-4C)алканоиламино - 26.06.92;

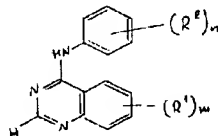


Таблица I



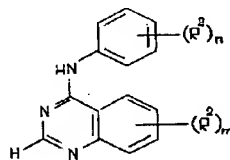
Пример 2 № соединения	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	R <sup>2</sup>	Температура плавления (°C)
1 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3'-хлор	245-247
2 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3'-бром	>250 (разложение)
3 <sup>a</sup>	6,7-метилendioкси	3'-метил	260 <sup>a</sup>
4 <sup>a</sup>	7-метокси	3'-метил	232-233
5 <sup>a</sup>	7-метоксибензил	3'-метил	206-211

Таблица II



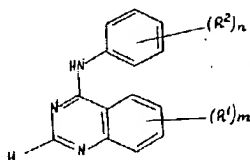
Пример 6 № соединения	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	(R <sup>2</sup> ) <sub>n</sub>	Температура плавления (°C)
1 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3'-трифторметил	261-262
2 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	4'-фтор-3'-трифторметил	260-261
3 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	4'-фтор	227-230
4 <sup>a</sup>	6,7-диметил	3'-метил	263-272
5 <sup>a</sup>	6,7-диметил	3'-хлор	-
6 <sup>a</sup>	6-дибромметил	3'-метил	247-252

Таблица III



Пример 34 № соединения	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	(R <sup>2</sup> ) <sub>n</sub>	Температура плавления (°C)
1 <sup>a</sup>	6-метокси	3'-метил	238-240
2 <sup>a</sup>	6-метокси	3'-хлор	261-265
3 <sup>a</sup>	6-гидрокси	3'-метил	160-166
4 <sup>a</sup>	6-трифторметокси	3'-метил	>300
5 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3'-хлор-4'-фтор	>240
6 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3'-хлор-4'-циано	>240
7 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3',4'-дихлор	>240
8 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3'-нитро	>240
9 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	подород	234-236
10 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	4'-хлор-3'-нитро	>240
11 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	4'-фтор-3'-нитро	>240

Таблица IV



Пример 6 № соединения	(R <sup>1</sup> ) <sub>m</sub>	(R <sup>2</sup> ) <sub>n</sub>	Температура плавления (°C)
1 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3'-циано	>240
2 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	3'-ацетил	>240
3 <sup>a</sup>	6,7-диметокси	2',6'-дифтор	>240
4 <sup>a</sup>	6-пиперидил	3'-метил	230-232